Capitolul 2

DIAGNOSTICUL UNEI BOLI INFECȚIOASE

Bolile infecțioase, în general, au o sumă de manifestări nespecifice, comune cu boli de orice altă natură și care exprimă disfuncționalități diverse, și unele manifestări sugestive, care orientează către natura infecțioasă – pe de o parte, și care, în anumite cazuri, permit chiar un diagnostic de certitudine.

De la început precizăm că nu există ceva cu totul particular în sfera acestor manifestări care să ușureze „din start" diagnosticul. Prin aceasta doresc să justific faptul că un diagnostic, în cele mai multe cazuri concrete, parcurge mai multe etape de analiză (de completare a informației privind boala în cauză) și de sinteză – moment care presupune „cântătirea" mai multor ipoteze cu șanse de a se verifica. În această etapă se vorbește de diagnosticul pozitiv și de diagnosticul diferențial. Există cazuri în care diagnosticul nu este posibil de la un singur sau prim consult și necesită urmărirea evoluției spontane sau sub un tratament de verificare, pentru a putea fi elucidat.

2.1. ANAMNEZA

Proces complex de acumulare de informații despre pacient și suferința lui (a se vedea și schema din **fig. nr. 1**), anamneza cuprinde:

– date cât mai complexe despre istoricul bolii actuale;

– date – la fel de importante, privitoare la starea de sănătate dinaintea actualei îmbolnăviri, utile în precizarea terenului pe care evoluează această boală; și aici avem în vedere o sumă de informații privind:

– antecedente personale fiziologice și patologice;

– antecedentele heredocolaterale (orientează asupra unor eventuale focare de infecție active în mediul apropiat pacientului, cu risc de a fi transmisibile ca atare sau să determine stări determinate genetic);

– antecedente vaccinale, utile la copii dar și la adulți, în măsură să elimine anumite boli pentru care se dovedește că există o imunitate indusă; sau, prin absența protecției, să crească cota de probabilitate în anumite situații epidemiologice;

– fiind vorba de boli transmisibile, ancheta epidemiologică, chiar minimală, trebuie să aibă în vedere nu numai elementele de epidemie, sezon favorizant, vectori, dar și traseul parcurs de pacient în perioada probabilei contractări a infecției – uneori fiind în cauză boli dintr-un areal exterior mediului pacientului. Călătoriile recente și contactele neobișnuite sunt de multe ori neglijate în sfera de atenție a pacientului care nu le va aduce spontan în discuție. În alte cazuri de boli transmise parenteral este util să se precizeze dacă și când a suferit pacientul unele intervenții de risc (injecții, recoltări de sânge, tratamente sângerânde – eventual dentare, transfuzii etc.).

Toate aceste informații se obțin de obicei prin readuceri în dicuție a unor aspecte mai puțin cunoscute, prin întrebări „țintite", și nu se plasează obligatoriu în etapa inițială, la primul consult al pacientului.

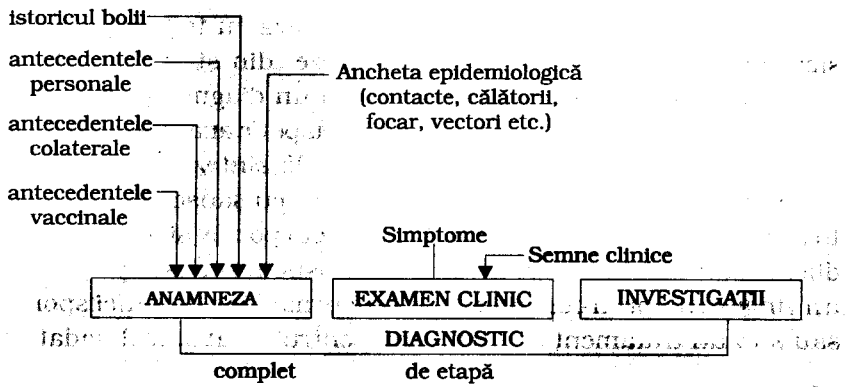


Fig. nr. 1. – Schema de desfășurare a diagnosticului

2.2. EXAMENUL OBIECTIV

Examinarea pacientului trebuie să fie, la modul ideal:

– cât mai riguroasă, atentă;

– cât mai completă (inclusiv a zonelor acoperite);

– *în măsură să verifice unele ipoteze ridicate prin anamneză.*

Aprecierea ponderii informațiilor ce permit stabilirea unui diagnostic conferă anamnezei partea cea mai mare – peste 50%, tocmai pentru că trasează unele direcții de gândire ce urmează a fi verificate. Or prima etapă de verificare se dovedește a fi cu ocazia examenului obiectiv. În alte situații, anamneza poate fi extrem de puțin orientativă și numai un examen obiectiv atent și complet ar putea aduce în discuție unele ipoteze de diagnostic.

2.3. INVESTIGAȚIA SUPLIMENTARĂ

Din punctul de vedere al accesibilității și al utilității în întregirea diagnosticului, primele în discuție sunt **analizele de laborator.** În funcție de importanță, acestea sunt grupate în mai multe categorii:

– **analize orientative** (utile în precizarea terenului pe care evoluează boala, pot surprinde anumite dereglări metabolice ignorate de pacient sau de multe ori conturează un tablou biologic inflamator);

– **analize de confirmare**, care întăresc anumite suspiciuni deja formulate în etapele anterioare. Din păcate, în multe cazuri, trimiterea la aceste analize dovedește absența unei gândiri diagnostice prealabile, analizele fiind desfășurate „în evantai" în mai multe direcții, „doar s-o dovedi ceva";

– neobligatorii, dar utile în multe cazuri, **analizele de diferențiere** fac oficiul de infirmare a altor eventualități apropiate de diagnostic în contextul dat.

Investigația de laborator poate fi repetată la nevoie, cel mai des pentru aprecierea evoluției și mai rar pentru completarea, în etape, a diagnosticului. Trebuie avut în vedere că majoritatea testelor de diagnostic imunologic se pozitivează cu o oarecare întârziere și doar prin repetare, prin urmărirea în dinamică a titrului de anticorpi se poate obține conformarea dorită.

Din ce în ce mai mult se apelează la **investigația imagistică,** atât la tehnica clasică de radiodiagnostic, cât și – din ce în ce mai des la ecografie, la tomografie computerizată sau alte investigații moderne (RMN, endoscopii etc.). Asistăm la un abuz nejustificat, aportul real în procesul de diagnostic fiind cu mult depășit de solicitarea din partea unor medici sau – mai rău – la dorința exprimată de pacient.

Mai rar se recurge și la **alte investigații, din sfera chirurgiei** (laparoscopii, biopsii percutane sau chirurgicale etc.). Ele își păstrează utilitatea absolută în anumite cazuri, nici una dintre investigațiile citate anterior neputând furniza informația obținută pe aceste căi.

Procesul de diagnostic este un proces mental, *nu de recunoaștere a unui tablou conturat și citit în cărți,* ci un proces analitic de adunare de informații, de elaborare de ipoteze, de cântărire și verificare a lor, cu îndepărtarea celor improbabile și confirmarea celei cu cele mai mari șanse de concretizare.

2.4. TABLOUL CLINIC

Nu există un tablou clinic comun, care să servească drept model sau bază de diagnostic. În funcție de anumite caractere predominante în tabloul clinic, bolile infecțioase pot semăna – până la risc de confuzie – cu multe alte boli generale, cu etiopatogenii neinfecțioase.

Printre semnele și simptomele întâlnite cu mare frecvență, și prin aceasta evocatoare pentru o origine infecțioasă, este febra.

2.4.1. Febra

Apare cu mare frecvență în bolile infecțioase, expresie a sindromului inflamator, și mai rar în boli de alte etiologii.

Mecanismul febrei este de-acum bine cunoscut.

La nivelul diencefalului se află centrul termoreglării, având două componente majore. Un nucleu posterior, parasimpatic, ce controlează procesele de termoliză (prin toate mecanismele cunoscute de perspirație, sudorație, tahipnee etc.) și un centru anterior, simpatic, ce controlează procesele de termogeneză (prin arderi metabolice, contracții musculare etc.). Cele două centre sunt într-o relație cibernetică de echilibru dinamic, ce permite menținerea temperaturii corpului la un nivel aproape constant. Ori de câte ori există tendința unui dezechilibru, prin influențe externe (expunerea la frig sau la călduri excesive etc.) sau interne (efort muscular intens eliberator de energie calorică), care determină modificarea temperaturii sângelui ce irigă centrul termoreglării (dotat cu receptori extrem de sensibili), se va declanșa procesul de compensare prin termoliză sau termogeneză corespunzătoare.

Febra nu este rezultatul unei dereglări a sistemului (în cazul nostru a unei termolize deficitare), ci a unei modificări calitative ce afectează *nivelul de închidere* a echilibrului dintre cele două componente. Astfel, febra poate apărea prin contracții musculare fasciculare însoțite de senzația de frig (frisoane) sau poate coexista cu o termoliză în parametri normali etc.

Modificarea calitativă este provocată de o serie de substanțe clasic cunoscute sub numele de *factori pirogeni*. Pirogenii *exogeni* (identificați actualmente ca substanțe ce pot apărea în circulație ca o consecință a unei agresiuni externe, nu neapărat infecțioase, cum ar fi detritusurile celulare – ce dau febra „de resorbție", produse de necroză celulară, produse elaborate în cursul procesului inflamator, germeni sau componente structurale ale acestora – cazul endotoxinelor, complexe antigen-anticorp etc.) conduc la eliberarea pirogenilor *endogeni* de către celulele macrofage fixe, tisulare. Aceștia sunt **TNF α (tumor necrosis factor)** și **Interleukina 1 (IL.1). Acționând direct asupra receptorilor centrului termoreglării** aceste substanțe vor induce apariția febrei. Au mai fost identificați și alți pirogeni endogeni care pot interveni în același mod, dar mai rar: limfotoxina – cunoscută și ca TNF-β și interferonul α, ambele eliberate de limfocitul T, alte interleukine, factorul inhibitor leucemic, factorul neurotropic ciliar, oncostatina-M, și altele, verificate în condiții experimentale.

Deși până de curând s-a acordat mare atenție aspectului curbei febrile, cu conturarea mai multor „modele" evocatoare (febra de tip septic, febra intermitentă, febra de tip invers sau paradoxală, febra continuă, febra recurentă etc.), singurul element de certă valoare diagnostică este *existența* febrei, obiectivată prin termometrizare regulată.

În cele mai multe situații febra este însoțită și de alte manifestări: frisoane, fiori (simpla senzație de frig cu erecție pilară a frigore), transpirații profuze, sindrom circulator hiperkinetic, recunoscut mai ales sub forma tahicardiei concordante, uneori astenie etc.

Valoarea diagnostică a febrei este incontestabilă. Ea confirmă o stare de boală actuală, dar *fără a putea preciza originea sa*. Prin aceasta obligă la completarea diagnosticului prin alte mijloace (diagnosticul unei boli febrile este în multe situații foarte dificil). Semnalăm și tendința de absolutizare a importanței febrei din partea unor pacienți care își induc artificial o curbă febrilă sau se prefac febrili pentru a convinge medicul de o boală imaginară („sindromul Munhausen", simulanți, isterici etc.).

2.4.2. Exantemul și enantemul

În cursul multor boli infecțioase apar erupții la nivel cutanat (exantem) sau la nivelul mucoaselor vizibile (enantem). În unele cazuri, acestea au caractere distinctive cu valoare definitorie, diagnostică certă (cazul bolilor eruptive). Mult mai frecvent astfel de exanteme nu sunt caracteristice, putând avea și patogenii neinfecțioase (alergice, vasculite imune, sub acțiunea nemijlocită a unor factori de contact etc.), situații care pot complica procesul de diagnostic.

2.4.3. Sindromul inflamator

Alături de febră, aici sunt grupate și alte manifestări ale stării de boală: astenia, durerile difuze musculare (curbatură), mai rar localizate în anumite regiuni preferențiale (lombe, spate, membre inferioare, ceafă) cefaleea, la care se adaugă „starea de rău", de disconfort (*malaise* în nomenclatura franceză), uneori artralgii, modificarea ușoară a senzoriului etc.

În același context se subînțelege și un anumit tablou de laborator, teste ce evidențiază apariția în circulație a unor substanțe din grupul properdinic sau de altă natură, ce modifică viteza de sedimentare a eritrocitelor, fibrinemia, formula laucocitară etc.

2.4.4. Sindroamele localizatoare

De o valoare diagnostică deosebită prin capacitatea de verificare a unor ipoteze diagnostice, aceste sindroame exprimă suferința unor organe, aparate sau sisteme afectate în procesul infecțios:

- sindromul respirator;
- sindromul meningian;
- sindromul icteric;
- sindromul encefalic;
- sindromul diareic;
- sindromul circulator etc.

Rareori suferința este exclusivă, la nivelul unui singur organ sau sistem, ea fiind în realitate generală, fie prin procesul de la început difuz dar neexprimat clinic, fie prin consecințele asupra resului organismului a suferinței aparatului sau organului afectat.

Capitolul 3

AGENȚII INFECȚIOȘI

Până nu demult, circula afirmația că omul intră în contact cu agenții infecțioși *încă de la naștere.* Nimic mai fals. În lumina cunoștințelor actuale, contactul cu unii agenți infecțioși poate avea loc chiar din perioada de gestație, în cazul evoluției unor infecții ale mamei. De cele mai multe ori aceste infecții se consumă fără repercusiuni majore asupra fătului, alteori este afectată dezvoltarea acestuia, iar în alte situații copilul se naște deja infectat, cum se va vedea mai târziu.

În scara biologică a agenților infecțioși pentru om figurează, în ordinea crescătoare a dimensiunilor și structurii:

- prionii;
- virusurile;
- infrabacteriile intracelulare: – clahmidiile;
  – rickettsiile;
  – mycoplasmele;
- bacteriile (coci, bacili, vibrio, spirochete etc.)
- fungii;
- protozoarele;
- metazoarele.

3.1. PRIONII

În anul 1982, Stanley Prusiner a emis pentru prima dată ipoteza existenței unor particule infecțioase de structură proteică și lipsite de acizi nucleici, capabile – prin mecanisme încă necunoscute – să infecteze anumite celule, să se reproducă intracelular, să producă boală și să se transmită la alte gazde. Ipoteza a fost confirmată în anii ce au urmat, cunoștințele actuale fiind încă incomplete.

Bolile umane produse de prioni cunoscute până în prezent, sunt encefalitele spongiforme Creutzfeldt-Jacob și Kuru (descrisă la

aborigenii antropofagi din Papua – Noua Guinee), sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker și insomnia familială fatală. Toate sunt afectări lent progresive, fatale ale encefalului.

Cea mai cunoscută este însă **boala Scrapie** („Looping ill" la englezi, „căpială" la noi), considerată mult timp specifică oilor. În anii '80 au apărut astfel de cazuri și la vaci (sindromul „vacii nebune" – „Mad cow") și la specii de carnivore captive (la Zoo), hrănite cu carne crudă (în special feline). După ani de cercetări s-a reușit descifrarea modului prin care boala s-a transmis și celorlalte specii animale. Este vorba de introducerea în hrana acestora a resturilor de carne – nedate în consumul uman – după sacrificarea oilor infectate dar aparent sănătoase, fără să se mai respecte procedura de tratare termică suficientă pentru sterilizare (în realitate, a existat o inițiativă nefericită de ameliorare a conținutului nutritiv al acestor preparate printr-o prelucrare termică la 80 de grade, considerată suficientă pentru sterilizare, care să nu degradeze fondul proteic al hranei obținute pe această cale). Demonstrarea capacității de transmitere la alte specii, în condiția în care multe persoane obișnuiesc să consume carne crudă de vită (preparat culinar cunoscut sub numele de Beafteck tartar), a produs o asemenea panică în lumea medicală și laică în Occident, încât a obligat Marea Britanie la sacrificarea întregului șeptel (zeci sau sute de mii de capete) fără darea în consum, concomitent cu impunerea unor restricții încă în vigoare, privind exportul britanic de carne de vită pe Piața Comună.

Structural, prionii sunt structuri proteice cu moleculă relativ mică (prionul bolii Scrapie – PrPSc are doar 253 aminoacizi). Mecanismul celular de acțiune este încă ipotetic, până în prezent circulând mai multe teorii:

* teoria proteică – ce susține un mecanism de conversie a unei proteine normale, din structura membranei neurale, (PrPC) în structură prionică, celula continuând să o implice ca pe o structură proprie, ducând mai târziu la moartea celulei;

– teoria rolului toxic (sau infecțios) al proteinei străine, care consideră că degenerarea celulei nervoase este consecutivă acumulării celulare a substanței străine ca atare sau produșilor de degradare a PrPSc. Prin aceasta s-ar explica absența unui răspuns imun și de ce dozele mari inoculate au efect mai rapid, proteina prionică acumulându-se extracelular (decelabilă prin anumite tehnici și în LCR);

– teoria acizilor nucleici se sprijină pe constatarea că, prin trecerea experimentală a prionului de Scrapie pe alte 6 specii animale, acesta nu și-a pierdut identitatea, nu a împrumutat nimic din structura noilor gazde, ceea ce obligă la acceptarea existenței unei formule specifice informaționale. Recent, sub conducerea aceluiași Prusiner, s-a reușit evidențierea unor molecule de acizi nucleici în structura unor prioni, deși mici și insuficienți pentru a purta informația genetică necesară.

Modalitatea de transmitere interumană a fost destul de bine identificată. S-a putut astfel demonstra rolul unor instrumente neurochirurgicale, a unor electrozi penetranți (pentru EEG), transmiterea prin transplant tisular (corneean, de Dura mater) sau prin extracte tisulare, pe primul loc situându-se extractul de hormon pituitar, hormonul de creștere, gonadotrofinele și altele.

Perioada de incubație este lungă, considerată chiar până la 35 de ani pentru encefalopatia Creutzfeldt-Jacob.

3.2. VIRUSURILE

Forme de existență a materiei vii mai complexe dar lipsite de capacitatea de autoreproducere, virusurile se caracterizează prin: structural, posedă un acid nucleic, fie ADN (acid dezoxiribonucleic), fie ARN (acid ribonucleic), o nucleocapsidă înconjurătoare (constituită din cromatina nucleară și din membrana nucleară a celulei în care s-a format, structurată sub formă de capsomere așezate în structuri spațiale geometrice și care închide în interior una sau mai multe structuri proteice cu rol de enzime și constituienți antigenici) și, uneori, o anvelopă de protecție de structură proteică, din material împrumutat din citoplasma și membrana celulei gazdă în care s-a multiplicat virusul **(Fig. nr. 2)**.

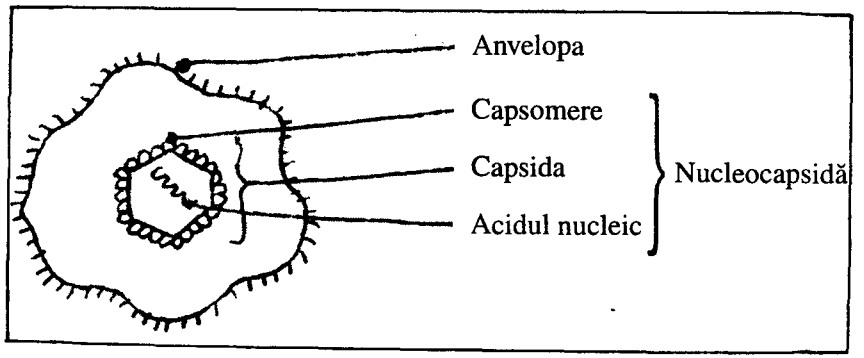


Fig. 2. – Schema structurii unui virus.

Caracteristică virusurilor este și incapacitatea de reproducere prin forțe proprii, ele necesitând participarea echipamentului energetic și enzimatic al celulei pe care au infectat-o și pe care o determină să lucreze în folosul lor. Mecanismul este complex și se desfășoară

în etape succesive, care se constituie în tot atâtea momente posibil a fi blocate prin intervenție medicamentoasă. În urma infecției, unele celule multiplică virusul și se distrug în momentul eliberării noii generații de virusuri, altele îl multiplică și supraviețuiesc. O altă categorie de celule pot fi infectate și continuă să conviețuiască împreună fără multiplicarea virusului (celule permisive nemultiplicatoare) fie definitiv, fie doar pentru o perioadă determinată (cazul celulelor ce suportă persistența indefinită a unor herpesvirusuri sau a hepatocitelor infectate cu virusul B sau C).

În afara celulei gazdă, virusurile rezistă la acțiunea preparatelor antivirale și pot fi distruse doar prin substanțe antiseptice, dezinfectante etc. cu acțiune nespecifică, egală asupra tuturor formelor de agenți infecțioși, evident cu unele diferențe de la un virus la altul. Preparatele antivirale acționează specific prin blocarea într-o anumită etapă enzimatică a multiplicării intracelulare a virusului. Astfel se explică numărul mic al acestor substanțe, ele trebuind să penetreze intracelular și să blocheze specific acțiunea unei anumite enzime celulare, esențiale replicării virale, dar fără să afecteze procesele metabolice vitale celulare (să nu fie toxice pentru celula gazdă).

3.3. INFRABACTERIILE INTRACELULARE

Intermediare între virusuri și bacterii, aceste microorganisme au structuri mai complexe, posedând ambii acizi nucleici, echipamente enzimatice și energetice mult mai evoluate, organite specifice, fără să fie în măsură să se reproducă de sine stătător și prin aceasta rămânând dependente de substanța vie, de echipamentul celulei gazdă.

3.3.1. Chlamydiile

Sunt cele mai apropiate de virusuri, fiind mult timp chiar considerate ca „virusuri mari". În patologia umană cel mai frecvent întâlnită este *Chlamydia trachomatis*, care determină atât conjunctivita granuloasă (trachomul) din regiunile tropicale, cât și – mai frecvent – o serie de afecțiuni genitourinare cu transmitere sexuală (uretrite, vaginite, proctite etc) cu largă răspândire în toată lumea. *Chlamydia psittaci* determină îmbolnăviri respiratorii, de la traheobronșite la pneumonii interstițiale sau mixte, cunoscute ca ornitoze (transmise de la porumbei) sau psittacoze (de la papagali).

Mai recent a fost descoperită *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), care determină îmbolnăviri respiratorii transmisibile interuman.

Deși se consideră că determină îmbolnăviri acute, studii recente semnalează posibilitatea implicării chlamydiilor și în etiologia infarctului de miocard, probabil prin infecții latente persistente (proces acceptat anterior pentru rickettsii).

Chlamydiile pot fi controlate cu unele antibiotice: din categoria celor cu spectru larg (etracicline și Cloramfenicol), din clasele macrolidelor (Eritromicina și derivatele sale) și flurochinolonelor.

3.3.2. Rickettsiile

Microorganisme ceva mai mari, vizibile chiar și la microscopul optic (sub 1 micron), cu o structură celulară aproape completă, cu diviziune binară (semănând astfel foarte mult cu bacilii Gram negativi) dar cu echipament enzimatic și energetic imperfect – și deci incapabile de înmulțire pe medii organice moarte – rickettsiile supraviețuiesc doar intracelular. Se răspândesc tot cu ajutorul unor gazde intermediare, cu rol de vectori (păduchi, pureci și alți acarieni adulți sau larve, căpușe hematofage și diverse specii de țânțari). Aria lor de răspândire, sezonalitatea etc. sunt astfel dictate de biologia acestor vectori.

Cele mai cunoscute sunt *R. Prowazechi* (care determină tifosul exantematic și tifosul de recădere Brill-Zinser) și *R. quintana* (care dă febra de tranșee sau „de 5 zile"), al căror rezervor de infecție este strict uman, iar o serie de rickettsii au rezervor predominant animal, omul putând fi îmbolnăvit accidental prin contactul cu vectorii specifici: *R. Conori* (dă febra butonoasă), *R. Rickettsii, R. Acari, R. Australis, R. Sibirica* etc. care determină boli febrile cu exantem, cunoscute și ca „febre pătate", și alte boli similare.

Coxiella burneti este deosebită de celelalte rickettsii prin faptul că se poate transmite respirator și digestiv (și cutanat ?) fără intermediul vectorilor. Determină febra Q, boală caracterizată prin febră și determinări pulmonare de tip pneumonii interstițiale sau mixte, deseori cu afectări hepatice, miocardice, endocardice etc. Omul, deși nu este sursă de infecție, este animalul cel mai sensibil pentru această infecție în scara biologică (cazul uman de boală semnalează de multe ori existența unui focar animal necunoscut de infecție).

Și rickettsiile sunt sensibile la acțiunea antibioticelor cu spectru larg, macrolidelor și fluorochinolonelor.

3.3.3. Mycoplasmele

Sunt microorganisme amoeboide prin absența peretelui rigid, ceea ce le face vulnerabile, dependente de mediul celular al gazdei. Din peste 100 de specii cunoscute, doar două sunt patogene pentru om – *Mycoplasma pneumoniae*, care determină pneumonia atipică primară, și *Ureaplasma*, care dă afecțiuni urogenitale cu transmitere predominant veneriană. Ca și microorganismele precedente, mycoplasmele sunt sensibile la acțiunea antibioticelor cu spectru larg, macrolidelor și fluorochinolonelor.

3.4. BACTERIILE

Sunt microorganisme mari, vizibile la microscopul optic, cu structură celulară completă (nucleu, citoplasmă, membrană citoplasmică și perete rigid, suplimentar), dotate cu ambii acizi nucleici, cu echipament enzimatic și energetic suficient pentru a le asigura existența și reproducerea de sine stătătoare, în medii organice moarte. Extrem de variabile ca forme, dimensiuni, metabolism aerob sau anaerob, colorabilitate Gram, capacități fermentative etc., bacteriile posedă o serie de „arme" ce le asigură un grad de agresivitate asupra organismului gazdă: patogenitate, virulență, invazivitate, toxigeneză, antigenitate, adaptabilitate etc.

Caracteristic bacteriilor, cu mari diferențe între specii și tulpini, este sensibilitatea la antibiotice, asupra căreia vom insista pe parcursul lucrării.

3.5. FUNGII

Se deosebesc de bacterii prin structura peretelui rigid care conține steroli, fapt ce le conferă proprietăți biologice deosebite și rezistență la acțiunea antibioticelor obișnuite. Sunt însă sensibili la acțiunea unor preparate speciale (antimicotice).

Patogenitatea fungilor este mult mai mică. La omul cu capacitate normală de apărare la infecții, fungii pot da, în anumite condiții, infecții de suprafață, ale pielii și mucoaselor. Pe măsură ce scade capacitatea de apărare și direct proporțional cu severitatea scăderii, fungii dau infecții invazive, de o severitate deosebită, letale în absența unui tratament corespunzător.

3.6. PROTOZOARELE

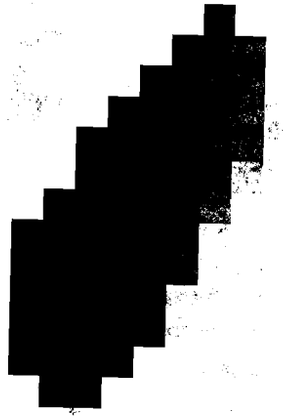
Sunt microorganisme mult evoluate, unicelulare, adaptate la parazitare intracelulară (*Plasmodium*) sau extracelulară (*Toxoplasma, Giardia, Trichomonas* ș.a.). O poziție particulară are *Pneumocistis carinii* care a fost clasificat recent ca fung. Acesta determină invazie pulmonară în condiții – ca și în cazul fungilor – de mare scădere a capacității de apărare (cazul infecțiilor avansate cu HIV).

Sunt sensibile la o serie de preparate din categoria antioticelor și chimioterapicelor cu acțiune specifică.

3.7. METAZOARELE

Acestea determină mai rar fenomene clinice de boală, în pofida parazitismului deosebit de răspândit. Sunt organisme pluricelulare mari, din categoria viermilor (helminți, tenii) sau mai *mici (Strongiloides stercoralis, Fasciola hepatica, Trichinella spiralis).* Printre cele mai redutabile îmbolnăviri, chiar cu letalitate între 5–15%, se remarcă trichineloza.

Tratamentul este dificil și obligă de multe ori la repetarea tratamentelor din cauza reinfestărilor frecvente.



Capitolul 4

TRATAMENTUL BOLILOR INFECȚIOASE

Tratamentul poate fi considerat obiectivul prioritar în relația pacient-medic și în același timp cumulează concluziile întregului proces de diagnostic pozitiv și diferențial. Această poziție duce, relativ frecvent, la două tipuri de erori majore:

- un tratament precipitat – și nu întotdeauna justificat – înaintea precizării diagnosticului, cu un mare risc de eroare terapeutică;
- un tratament la fel de nejustificat întârziat, exagerând cu așteptarea până la precizarea și verificarea diagnosticului complet.

Atitudinea ideală trebuie să aibă în vedere oportunitatea măsurilor terapeutice, fără ca acestea să stânjenească procesul de diagnostic.

Tratamentul trebuie să satisfacă mai multe deziderate:

- să înceapă cât mai devreme în evoluția naturală a bolii, știind că cele mai mari șanse de reușită aparțin tratamentelor prompte;
- să fie complet, cumulând toate posibilitățile de atac. Se disting astfel 4 tipuri de măsuri terapeutice;
  - tratamentul etiologic;
  - tratamentul patogenic;
  - tratamentul simptomatic;
  - tratamentul igieno-dietetic.
- să fie individualizat, adaptat particularităților cazului, după principiul că „tratăm bolnavi, și nu boli";
- să nu fie rigid, prefigurat, ci maleabil, adaptat evoluției, cu posibilități de adaptare și modificare „din mers";
- să aibă în vedere în același timp și accesibilitatea, atât ca toleranță și contraindicații, dar și ca preț, după binecunoscutul dicton „sănătatea nu are preț, dar are buget".

Din punctul de vedere al momentului de intervenție terapeutică și al efectului terapeutic, în mod clasic se diferențiază:

- măsuri profilactice;
- măsuri curative.

4.1. PROFILAXIA

Este definită ca totalitatea măsurilor preventive.

În practică, aceste măsuri pot avea obiective diferite, astfel că se disting:

– *profilaxia primară* – are ca scop prevenirea îmbolnăvirii;

– *profilaxia secundară* – urmărește recuperarea integrală din boala contactată, prevenind complicațiile și evoluția nefavorabilă a bolii. Din toate punctele de vedere se suprapune cu tratamentul curativ;

– *profilaxia terțiară* – se adresează reparării integrale a urmărilor după boală (complicații și sechele), prevenind instalarea incapacității de muncă și de viață normală. Se suprapune în mare măsură cu terapia de recuperare.

Profilaxia primară cumulează măsurile de împiedicare a infecției (măsuri „preaccident") sau de evoluție către boală dacă s-a produs contactul infectant (măsuri „postaccident").

În cazul particular al bolilor infecțioase, aceste măsuri se adresează tuturor verigilor procesului epidemic:

– sursa de infecție;

– transmiterea agentului infecțios;

– masa receptivă.

a. *Măsurile care au ca obiectiv sursa de infecție* constau în:

– izolarea promptă a cazului de boală (uneori spitalizarea este obligatorie, alteori este suficientă izolarea la domiciliu);

– măsuri de dezinfecție continuă și terminală;

– supravegherea clinică a contacților (pe toată perioada maximă a incubației);

– izolarea și tratarea – la spital sau la domiciliu – a suspecților;

– controlul bacteriologic al foștilor bolnavi, pentru depistarea și tratarea corespunzătoare a purtătorilor convalescenți de germeni (cazul bolilor cu transmitere digestivă);

– îndepărtarea de la donarea de sânge a foștilor bolnavi de hepatită acută cu transmitere prin sânge (cu virus B și C), ca și instructarea lor privind comportamentul în familie și în societate;

– controlul periodic al sănătății și prin coprocultură al persoanelor angrenate în locuri de muncă și profesiuni cu mare risc epidemiologic.

b. *Măsurile adresate căilor de transmitere* constau în metode ale specialităților de igienă a mediului, igienă comunală, igienă școlară etc. și – în mod special – de igienă alimentară și personală.

Majoritatea lor sunt obiectul unor reglementări stricte, adresate:

- asigurării surselor de apă potabilă;
- asigurării circuitelor alimentelor în unitățile de alimentație publică;
- asigurării contra accesului vectorilor la alimente;
- păstrării în condiții optime a alimentelor brute și finite;
- păstrării curățeniei și ordinii riguroase.

Pentru bolile cu transmitere parenterală se preconizează:

– screeningul tuturor probelor de sânge prelevat de la donatori pentru surprinderea celor cu virus hepatitic, virus HIV ș.a.;

– asigurarea folosirii exclusive a materialelor sanitare de unică folosință și luarea măsurilor privind degradarea celor întrebuințate – pentru a descuraja reintroducerea lor frauduloasă în uz;

– descurajarea tratamentelor parenterale la domiciliu;

– descurajarea „abuzului de transfuzii de sânge" până la limita riscului vital;

– introducerea pe scară largă a „autotransfuziei", persoanele aflate în perspectiva unei intervenții operatorii sângerânde putând să-și păstreze la freezing un volum de sânge considerat necesar, prin mici recoltări repetate anterior;

– descurajarea folosirii, în caz de transfuzii de sânge sau plasmă, a unui cocktail de sânge de la mai mulți donatori.

În cazul bolilor cu transmitere aerogenă, măsurile în caz de epidemii (gripă etc.) constau în:

– evitarea aglomerațiilor (suspendarea spectacolelor în sală, închiderea școlilor și grădinițelor pe toată durata de risc etc.);

– măsuri de igienă individuală (descurajarea bolnavilor să „ducă boala pe picioare" devenind astfel surse de largă răspândire a infecției etc.).

c. *Măsurile adresate receptivității populației* sunt de două categorii:

- nespecifice – educația sanitară privind riscurile și modul de producere a infecțiilor, cu măsurile concrete corespunzătoare fiecărei boli, sau modalitățile de transmitere a germenilor;
- specifice – adresate creșterii rezistenței individuale, fie pasiv (seruri imune, imunoglobuline), fie activ prin vaccinare (detaliile vor fi prezentate într-un capitol separat). Aceste măsuri specifice pot fi luate preaccident sau postaccident de inoculare (total, ca în profilaxia antirabică sau parțial, rapeluri de necesitate ca în profilaxia tetanosului după răniri diverse).

Măsurile aparținând tipurilor de profilaxie secundară și terțiară fac parte din terapia curativă și vor fi discutate acolo.

4.2. TRATAMENTUL CURATIV

4.2.1. Tratamentul igieno-dietetic

Măsurile terapeutice de acest tip sunt de două feluri:

a. Măsurile ambientale. În primul rând, este vorba de preocuparea de a asigura pacientului condițiile de minimă solicitare fizică, punând astfel organismul în condiții optime în lupta cu boala:

– *repaus la pat* – reduce consumul energetic, realizează o condiție circulatorie ameliorată viscerală, îmbunătățește indicii ventilatori și ameliorează întoarcerea venoasă și funcțiile cordului.

Pune în condiții de relaxare musculatura, scade solicitarea nervoasă prin întreruperea activității și pune bazele recuperării nervoase prin somnoterapie.

Nu în toate cazurile repausul este obligatoriu, de obicei este liber acceptat de pacient, în măsura în care acesta resimte nevoia de odihnă.

Beneficiul are și fațete indirecte:

• în multe cazuri previne apariția unor complicații sau agravări (ex. în oreion);

• imobilizarea pacientului prin determinarea repaosului la pat restrânge riscurile de răspândire a infecției prin activitatea și deplasările libere ale bolnavului (cazul gripei și altor viroze respiratorii);

– *temperatura optimă* (în jurul a 22°C) scade solicitările metabolice de adaptare a termogenezei și termolizei și astfel scad riscurile ca prin frig sau prin hipertermie să apară factori patogeni auxiliari;

– *aerisirea periodică* este absolut necesară, mulți agenți patogeni neavând capacitatea de rezistență în mediul liber, în aerul proaspăt (virusuri respiratorii);

– *umiditatea atmosferei* trebuie să nu solicite pierderi de lichide prin respirație și perspirație. O atmosferă uscată crează disconfort prin senzația de uscăciune a mucoaselor, consecutiv acestor pierderi.

b. Dieta – bolnavul poate prezenta multiple motive pentru a nu tolera o alimentare „normală"; în sensul expunerii la unele moduri de pregătire culinară potențial nocive, recomandarea unei diete în cazurile de boală poate avea mai multe beneficii reale:

– *cazurile cu toleranță digestivă* redusă (prin asocierea unui sindrom diseptic, prin hipertensiune intracraniană, prin efect advers medicamentos, prin inapetența proprie bolii) suportă mai ușor o dietă de „cruțare", de tip hidro-lactozaharat (a cărei calitate principală este digestia facilă și resorbția rapidă intestinală, fără risc de stază; asigură de obicei necesarul de apă, electroliți și nutrienți pentru o perioadă scurtă, pe durata stării de intoleranță digestivă);

– *cazurile de boală diareică* necesită măsuri speciale. Ca regulă generală, cu unele excepții (febra tifoidă), dieta este similară, indiferent de etiologie, desfășurându-se în etape, după evoluția cazului:

• pentru primele 12–24 de ore de la debut se recomandă doar administrarea de apă și de electroliți (Cl^-, Na^+ și K^+) sub formă de supă de zarzavat strecurată, apă minerală, ceai de mentă. Aceasta reechilibrează pierderile suferite, fără să solicite funcțional intestinul; resorbția lor rapidă și în prima porțiune a jejun-ileonului echivalează practic cu un repaos intestinal;

• indiferent de evoluție, se începe realimentarea, satisfăcând nevoia de nutrienți esențiali și nevoile energetice. Concret, se administrează de a doua zi prin introducerea progresivă:

◆ supă de zarzavat pasată (trecută prin sită);

◆ amidon semipreparat culinar, adus la stadii de digestie parțială de maltoză și dextrină (pesmet, biscuiți simpli, grisine, pâine uscată sau prăjită, fideluță sau orez în supă, etc.);

◆ proteine sub formă de brânză proaspătă de vaci, urdă, telemea și caș proaspete, în cantități progresive – prin tatonare.

Lipsesc crudițățile, laptele dulce și cartoful – sub orice formă, grăsimile (induc efect laxativ prin stimularea secreției biliare) și dulciurile concrentrate (mono – și di-zaharidele au putere osmotică mare și rețin apă în intestin).

• imediat după primul scaun normal începe diversificarea alimentației progresiv, adăugând iaurt (bine tolerat chiar și de către cei ce și-au pierdut lactaza și contribuie în măsură importantă la restabilirea echilibrului florei intestinale prin aportul de „lactobacillus bidifus" – germen saprofit, necesar competiției cu flora patogenă), carne slabă (tocată și fiartă, sub formă de perișoare dietetice), legume și fructe fierte sau coapte, untdelemn sau unt, margarină, ouă fierte, în cantități progresive. Timp de 5–7 zile se interzic, pentru consolidare, crudițățile, grăsimea macră, cartoful (fermentescibil), zeama de fiertură de carne (extrem de excitantă secreto-motor) și condimentele. Laptele se introduce prin tatonarea toleranței.

Dieta sugarilor face obiectul unei tratări separate la capitolul respectiv.

Cazurile speciale (diabet, insuficiență cardiacă sau renală, hipertensiune arterială, bolnavii sub corticoterapie) vor beneficia de dietă specială, adaptată în sensul restricției de hidrocarbonate, respectiv de sare sau proteine, după caz.

4.2.2. Tratamentul simptomatic

După particularitățile evoluției și – mai ales – ale suferinței acuzate de bolnav, acesta urmărește:

• atenuarea durerilor (antialgice, anticolinergice);

• atenuarea tusei (inhibitorii centrale ale tusei, fluidicante pe cale generală sau aplicarea în regiunea presternală de comprese alcoolizate sau orice formă de căldură);

• sedare – mai ales asigurarea somnului nocturn;

• parțial, atenuarea hipertermiei.

Necesitatea aplicării acestor măsuri se impune ori de câte ori este cazul, știind că unul dintre obiectivele principale ale tratamentului este scăderea suferinței bolnavului.

4.2.3. Tratamentul patogenic

Prin această formă terapeutică se înțeleg toate măsurile necesare combaterii unor efecte induse de agentul patogen sau corectării unor insuficiențe sau dezechilibre majore care, prin ele însele, pot contribui la accentuarea suferinței. Mai precis, aici își găsesc locul:

- terapia antiinflamatoare;
- terapia anticonvulsivantă;
- terapia depletivă;
- terapia de reechilibrare hidroelectrolitică;
- terapia de reechilibrare acido-bazică;
- terapia cardiotonică;
- terapia de susținere a aparatului excretor;
- terapia de susținere ventilatorie, asigurare a permeabilității căilor aeriene superioare și inferioare etc.

Terapia antiinflamatoare

Este prezentă, cel puțin pentru o perioadă scurtă, în aproape toate cazurile, asociată terapiei etiologice sau chiar de sine stătătoare.

Ca mecanism intim de acțiune, deși se înregistrează diferențe mari între preparate, se acceptă ideea că toate intervin într-o anume etapă a procesului inflamator, cel mai des asupra eliberării de prostaglandine.

Există două mari grupuri de preparate:

- preparatele steroidiene;
- preparatele nesteroidiene;

Alegerea unuia sau altuia dintre preparate poate fi determinată de mai multe criterii:

- intensitatea și urgența efectului dorit;
- toleranța pacientului;
- riscul efectelor adverse.

În **tabelul nr. 1** sunt prezentate câteva clase de preparate antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Tabelul nr. 1. – Preparate antiinflamatoare nesteroidiene

I. ANALGETICE și antiiflamatoare
- salicilați
- salicilamida
- paracetamolul
- fenacetina
- aminofenazona
- clofezona (fenilbutazonă plus clorfenoxiacetamidă)

II. ANTIPIRETICE și antiinflamatoare
- aminofenazona (piramidon)
- noraminofenazonă (algocalmin)

III. ANTIINFLAMATOARE și analgetice *(continuare)*
- Pirazoli – oxifenilbutazona (Tanderil)
  - fenilbutazona
  - feprazona
  - azopropazona
- acizi carboxilici
  - derivați ai ac. acetic: – ac. acetilo-salicilic (aspirina)
    - fenilacetați
      - diclofenac
      - fenclofenac
    - carbo și heterocicli
      - indometacin
      - sulindac
      - tolmetin
  - acid proprionic:
    - ibuprofen (Paduden)
    - naproxen (Naprosin)
    - flurbiprofen (Froben)
    - ketiprofen (Orudis)
    - fenoprofen (Fenopran)
    - fenbufen (Laderfen)
    - benoxaprofen (Opren)
    - carprofen (Imadyl)
    - indoprofen
    - pirprofen
  - fenamați (derivați ai ac. antranilic)
    - ac. flufenamic (Meralen)
    - ac. mefenamic (Ponstan, Ponstel)
    - ac. niflumic (Nifluril)
  - oxicami: – piroxicam (Feldene)
    - tenoxicam

IV. Alți compuși neclasificați
- tiramida
- prognazona
- flumizol

Preparatele nesteroidiene sunt indicate atunci când se urmărește o acțiune mai blândă și mai lentă, dar de durată, sau în cazuri în care terapia steroidiană are contraindicații majore.

Preparatele AINS prezintă riscul multor efecte adverse:

- intoleranță digestivă;
- induc ulcerații gastrice, perforații și hemoragii digestive superioare;
- alergie cutanată (tip urticarian, purpuric, eritem medicamentos fix, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, dermatite buloase, sindrom Lyell);
- leucopenie, trombopenie, până la agranulocitoză;
- parotidite, retenție salivară;
- retenție hidro-salină;
- hepatotoxicitate;

• nefrotoxicitate;
• efecte neurosenzoriale;
• tulburări de coagulare.

Într-o scară aproximativă privind riscul acestor accidente, pe primele locuri se situează fenilbutazona și indometacinul, pe ultimele – antranilații (fenamații).

Corticoterapia a fost introdusă în scop antiinflamator în 1948. Mecanismul de acțiune este complex:

• stabilizează membranele lizozomale, scăzând acțiunea enzimelor proteolitice din focar;
• inhibă sistemul kininic;
• scade exsudația inflamatoare;
• scade colagenogeneza (cu întârzierea și diminuarea cicatrizării);
• inhibă mecanismul de antrenare a limfocitelor și transformarea lor limfoblastică;
• prezintă acțiune antipiretică centrală;
• scade eliberarea de interleukină 1 și răspunsul de fază acută, consecutiv acțiunii asupra macrofagelor.

Comparativ cu aceste efecte însumate antiinflamatorii, preparatele steroidiene implică și riscul multor efecte adverse, în măsură să restrângă aria indicațiilor sau chiar să contraindice folosirea lor. Astfel:

– scad semnificativ capacitatea de apărare antiinfecțioasă (prin acțiunea antilizozomală scade eficiența fagocitozei, scade tendința de izolare a focarului prin depunerea de fibrină, scade eliberarea de interferon, inhibă mecanismele de antrenare și proliferare celulară în focar, scade anticorpogeneza etc.);

– sporesc secreția de protoni în sucul gastric, crescând riscul redeschiderii unor ulcere vechi sau al apariției de ulcerații noi, decompensează gastritele hiperacide, favorizează apariția de hemoragii digestive superioare sau de perforații gastro-duaodenale. Este acceptată și scăderea cantității și calității mucusului protector gastric (aceasta obligă la protecție medicamentoasă gastrică);

– provoacă hipokaliemie severă – în cazul curelor prelungite, în special cu triamcinolon, și în cazul asocierii cu diuretice. Obligă la terapie de substituție cu Cl. K p.o.;

– provoacă retenția hidrosalină cu risc de decompensare a persoanelor cu hipertensiune, insuficiență cardiacă sau renală cronice, ciroză hepatică cu hiperaldosteronism secundar etc., obligând la dietă hiposodată strictă, asociere de diuretice, la nevoie, sub monitorizare continuă (T.A. greutate, cercetarea edemelor distale etc.);

– deperdiția de Ca și osteoporoza secundară apar după cure prelungite, până la accidente de necroză aseptică de cap femoral sau de epifiză inferioară a femurului. Obligă la asocierea de anabolizanți de sinteză și la combaterea imobilității prelungite;

– favorizează miopatia cortizonică prin pierderile de K și catabolism proteic exagerat – combătută la fel, prin anabolizante, K per os și exercițiu muscular;

– provoacă decompensări ale bolnavilor psihotici;

– provoacă atrofia pielii (în cazul administrărilor topice), vergeturi prin atrofia fibrelor elastice ale pielii, acnee și hiperseboreea pielii – în administrarea pe cale generală (uneori precoce, alteori tardive);

– diabetul steroid prin decompensarea diabetului chimic sau a unui diabet clinic sub terapie sulfamidică (obligă la dietă corespunzătoare și ajustarea dozelor de insulină);

– favorizează obezitate cushingoidă, hipertrichoză;

– favorizează întârzierea creșterii la copiii în perioada de creștere, în cazul curelor ce depășesc 2 ani;

– favorizează complicații renale – reactivează pielonefrite cronice, glomerulonefritele cronice, crescând hematuria și albuminoria în absența unui sindrom nefrotic;

– induce supresia glandei corticosuprarenale prin mecanism Feedback negativ.

Preparatele corticonice sunt condiționate pentru administrare orală (Prednison, Superprednol, Metilprednisolon, Indometason, Celestene, Triamcinolon etc. dat și parenteral:

– acetatul de hidrocortison – se administrează direct la locul inflamației (seroase, periarticular etc.);

– hemisuccinatul de hidrocortison – i.v., devine activ doar după metabolizarea în ficat;

– Dexametason, Metilprednisolon, Betametason etc. – toate cu acțiune imedită

– preparate-depozit, cu acțiune prelungită (Volon, Diprofos etc.) folosite în curele prelungite.

Preparatele topice, condiționate în creme și unguente folosite în dermatologie, comportă același risc de efecte adverse prin resorbție locală, dar în proporție redusă.

Doza antiinflamatoare curentă este apreciată în jurul a 1 mg Prednison (0,1 mg superprednol) sau 5 mg hemisucinat de hidrocortison/kg.corp/zi.

Corticoterapia poate fi indicată și pentru efectul imunsupresor (cazul encefalitelor secundare și chiar primitive, al complicațiilor nervoase, în accidente anafilactice, în șocul toxico-septic, în hepatita acută fulminantă cu evoluție spre comă hepatică etc.). Dozele imunsupresoare sunt de 2–5 ori mai mari decât doza antiinflamatoare.

Conduita practică:

– durata administrării trebuie adaptată fiecărui caz, oprind adminstrarea imediat ce s-a obținut efectul scontat. Administrările foarte scurte (sub 7 zile) pot fi oprite brusc, fără risc, în timp ce administrările mai lungi obligă la scăderea treptată a dozelor pentru a permite reluarea activității glandei corticosuprarenale;

– curele prelungite beneficiază de același efect terapeutic, dar cu riscuri mai mici de efecte adverse, fie prin recurgerea la preparatele moderne foarte bine tolerate, fie prin administrarea intermitentă (o zi da, o zi nu, sau cu doze mari o zi și mici în ziua următoare, alternativ);

– terapia antiinflamatoare beneficiază de administrarea doar în doze matinale, respectând ritmul circadian (în acest fel receptorii celulari răspund integral mesajului), dar efectul imun-supresor se obține prin repartizarea în mod egal al dozei necesare pe parcursul intervalului de 24 de ore.

Terapia depletivă, antiedematoasă, se impune alături de terapia antiinfalamatoare în terapia de urgență a meningoencefalitelor, pnenumoniilor edematoase și în general în orice suspiciune de edem cerebral, de orice natură. În aceste situații se poate recure la:

- terapie osmotică: perfuzii cu soluții hiperosmolare de manitol 20%, uree per os, mai rar altele (glucoza hipertonă 33%, 20% și chiar 10% nu mai este folosită pentru acest scop, determinând accentuarea paradoxală a leziunilor cerebrale);
- diuretice de ansă (mai rar de tip acetazolamidă sau inhibitoare de anhidrază carbonică) cu efect indirect asupra edemului interstițial, după realizarea în prima etapă a eliminării de lichide circulante;
- sulfat de magneziu cu efect antiedematos cerebral i.v. și chiar corticoterapie (dexametazonă).

Toate celelalte măsuri patogenice vor fi detaliate la capitolele de patologie specială, ori de câte ori va fi cazul.

4.2.4 Tratamentul etiologic

Însumează toate măsurile destinate anihilării nemijlocite a agentului patogen, inclusiv a toxinelor elaborate de agenții infecțioși, dacă aceste toxine reprezintă factorul patogen principal.

Se diferențiază două posibilități:

– tratamentul etiotrop propriu-zis, prin folosirea preparatelor antibacteriene, antivirale, antimicotice etc.;

– tratamentul imun, prin care unii agenți patogeni – sau toxinele lor – sunt anihilați pe calea apărării imune a organismului, prin anticorpi specifici.

Cele două modalități nu se exclud, ci dimpotrivă, în multe cazuri se completează în mod necesar (cazul tratamentului combinat din difterie, tetanos, botulism chiar – în acest caz particular există unele opinii contradictorii – și, prin extindere, asocierea de imunoglobuline specifice hiperimune în forme de tuse convulsivă și în alte afecțiuni bacteriene.

Tratamentul antibacterian

Încă din secolul trecut se înregistrează primele forme de luptă antibacteriană, prin măsurile de asepsie și antisepsie la nașteri și în cazul unor intervenții operatorii. Putem vorbi însă de o adevărată

terapie și profilaxie antibacteriană doar după descoperirea, în anii '20–30 ai secolului nostru, a primelor preparate antibacteriene – sulfonamidele, de către școala de chimie germană.

Primul antibiotic, Penicilina, a fost descoperit de către Fleming, bacteriolog de geniu care, prin anii 1929–1930, a observat efectul inhibitor al coloniilor de mucegai asupra dezvoltării culturilor de germeni. A reușit însă izolarea, purificarea și lansarea în terapeutică a penicilinei abia în 1941.

De atunci au fost descoperite zeci și zeci de noi antibiotice **(tabelul nr. 2)**, preocupare resimțită din plin și în zilele noastre, într-o adevărată competiție cu flora bacteriană care, în aceeași măsură, s-a adaptat continuu să supraviețuiască. În această diversitate și bogăție de informație se impun anumite criterii de sistematizare și de ordonare, în funcție de:

- mecanismul de acțiune al antibioticelor;
- structura și poprietățile biologice ale preparatelor;
- aspectrul antibacterian;
- modul de difuziune în organism și capacitatea de penetrare în țesuturi;
- reguli de administrare în practica curentă.

Mecanismul de acțiune

După originea lor, preparatele antibacteriene au fost inițial împărțite în:

– chimioterapice (obținute prin sinteza chimică);

– antibiotice (extrase naturale, biologice, produse de organisme vii diverse – mucegaiuri, bacterii etc).

Această împărțire a fost abandonată pentru că introducea un element artificial și lipsit de importanță și pentru că o mare parte dintre antibioticele naturale au putut fi ulterior sintetizate integral sau parțial.

Antibioticele se deosebesc esențial de toate produsele antiseptice și dezinfectante prin mecanismul lor de acțiune: toate penetrează intrabacterian și reușesc o acțiune antimetabolică prin atașarea de un anumit substrat – specific fiecărui preparat la nivelul căruia realizează o blocare enzimatică esențială supraviețuirii imediate sau mai îndepărtate a bacteriei respective, în timp ce antisepticele și dezinfectantele acționează exterior, atacând uniform, egal pentru toate bacteriile expuse, condițiile necesare supraviețuirii.

Astfel, acțiunea antibioticelor în vitro – în contact direct cu o cultură de germeni – presupune două etape esențiale:

- penetrarea intracelulară (bacteriană);
- acțiunea specifică enzimatică sau de alt tip.

a. În funcție de intensitatea și viteza de penetrare, se diferențiază mai multe grupe de antibiotice:

Tabelul nr. 2. – Descoperirea antibioticelor și chimioterapicelor

1929 – Penicilina (Fleming) dar izolată după 1940
1930 – Sulfatiazolul
1939 – Tyrocidina, Gramicidina
1940 – Actinomicina (primul antibiotic citostatic)
1944 – Nitrofuranul
1945 – Bacitracina
1947 – Cloramfenicolul, Polimixinele
1948 – Clortetraciclina (Aureomicina sau Aurociclina)
1949 – Neomicina
1950 – Oxitetraciclina (Terramicina, Geomicina)
1951 – Nistatina, Viomicina
1952 – Tiamfenicolul, Eritromicina, Carbomicina, Puromicina
1953 – Tetraciclina, Penicilina V, Leucomicina
1954 – Oleandomicina, Spiramicina
1955 – Cicloserina, Novobiocina
1956 – Amfotericina V, Vancomicina
1957 – Kanamicina, Ristocetina, Demeclociclina și Trimetoprimul
1959 – Paromomicina și Sulfametoxazolul
1960 – Pheneticilina, Meticilina, Metaciclina, Doxiciclina
1961 – Oxacilina, Cloxacilina, Ampicilina, Propicilina, Minociclina, Rifamicina SV și Spectinomicina
1962 – Cefalotina, Capreomicina, Lincomicina, Acidul fusidic și Negramul
1963 – Gentamicina, Daunorubicina
1964 – Cefaloridina, Dicloxacilina și Amoxicilina
1965 – Carbenicilina și Ticarcilina
1966 – Rifampicina, Clindamicina, Bleomicina
1967 – Tobramicina, Dexorubicina, Cefalexina
1969 – Fosfomicina și Flucloxacilina
1970 – Cefazolina
1971 – Cefuroxima, Cefamandola, Cefoxitina
1972 – Cefadroxil, Cefsulodin, Mecilinam, Amikacina
1974 – Cefotiam, Cefmetazole, Cefaclor, Piperacilina, Furazlocilina, Tienamicina și Acidul clavulanic
1975 – Netilmicina
1976 – Cefotaxime, Ceftizoxime, Cefmenoxime, Cefoperazone și Moxalactam
1977 – Sulbactam
1978 – Ceftazidime și Ceftriaxona
1979 – Sulfazecin și Izosulfazecin
1980 – Aztreonam

– *penetrarea limitată* (proces constant și rapid, indiferent de concentrația antibioticului în mediu) – cazul penicilinei care rămâne imediat sub peretele rigid în contact cu membrana citoplasmică, unde blochează o enzimă (transpeptidaza). La fel se comportă toate cefalosporinele, cu excepția cefaloridinei.

– *penetrare liberă*, fără nici un mecanism de reglare – cazul cloramfenicolului, novobiocinei, tetraciclinelor și aminoglicozidelor, mai ales streptomicina și cefaloridina.

– *penetrare progresivă*, cu acumulare, chiar la concentrații foarte slabe de antibiotic (spiramicina și carbomicina din clasa macrolidelor).

– *penetrare facilitată de prezența sterolilor în peretele bacteriei* – cazul antifungicelor poliene.

Penetrarea se poate diminua în unele condiții (asocieri incompatibile între antibiotice, ca în cazul stafilococului ce devine impenetrabil la eritromicină după un contact prealabil cu spiramicina) sau poate spori (cel mai frecvent) printr-un efect de facilitare în cazul asocierilor sinergice de antibiotice (cazul streptomicinei care penetrează mult mai bine în asociere cu penicilina, în unele tulpini de streptococ).

Incapacitatea de penetrare atrage rezistența germenului față de antibioticul respectiv. Foarte rar se întâmplă ca penetrarea să nu aibă alte consecințe, antibioticul neîntâlnind intracelular substratul necesar acțiunii specifice (cazul spiramicinei față de bacilii Gram negativi).

b. Etapa următoare de acțiune este strict specifică, antimetabolică. În funcție de locul acestei acțiuni, antibioticele se grupează (**tabelul nr. 3**) în categorii distincte, de foarte mare importanță în cazul asocierilor de mai multe preparate, știind că ***nu pot fi administrate concomitent două sau mai multe antibiotice care lucrează pe același substrat!***

Pentru înțelegerea mai bună a acestor specificități de acțiune, reamintim succint etapele esențiale ale reproducerii bacteriillor (moment de cea mai mare vulnerabilitate prin intensitatea necesară a proceselor enzimatice anabolice și formatoare de substanță proprie).

Bacteriile parcurg următoarele etape:

1. sinteza ADN sub acțiunea ADN-polimerazei; desfacerea moleculei ADN-fiice de pe matrice-mamă; răsucirea lanțului ADN sub acțiunea girasei.

2. sinteza ARN sub acțiunea enzimei ADN-ARN-polimerazei; constituirea ARN în trei elemente funcționale:
– ARN mesager;
– ARN de transport;
– ARN ribozomal.

3. Toate aceste fracțiuni asigură împreună sinteza progresivă, pas cu pas a proteinelor structurale: ARN mesager transmite comanda (preluată de pe ADN), ARN de transport culege aminoacizii și îi leagă în peptide și polipeptide, conform codului genetic al ARN mesager, pe suportul material (ca pe o matrice de lucru) al ARN-ului ribosomal. Acesta are două fracțiuni (30 S și 50 S, altele decât ARN-ul celulei umane).

4. Biosinteza peretelui bacterian, țința celor mai multe antibiotice– bacteriile posedă o membrană citoplasmică, cu rolurile cunoscute

de permeabilitate selectivă, și un perete rigid protector. Integritatea și funcțiile membranei pot fi perturbate specific de unele antibiotice, cum sunt polimixinele care, ca niște detergenți cationici, dizolvă lipidele și denaturează proteinele membranei anulând bariera osmotică, ca și de preparatele antifungice asupra germenilor ce conțin steroli în structura peretelui. Peretele rigid este atacat de peniciline, cefalosporine și de alte preparate.

5. Unele antibiotice acționează prin analogie cu unele constituente bacteriene: sulfamidele și P.A.S.-ul, prin analogie cu acidul paraaminobenzoic (PABA), vor înlocui constituentul natural în lanțul de asamblare al nucleotizilor viitorului ADN și vor stopa sinteza.

Repercusiunile acțiunii antibioticelor conduc în final fie la stoparea procesului metabolic de multiplicare (preparatele bacteriostatice), fie la omorârea bacteriei în cauză (preparatele bactericide). Uneori, efectul este corelat cu doza sau cu momentul de acțiune al antibioticului, creându-se, din acest punct de vedere, mai multe grupe (**tabelul nr. 4**):

- bactericide atât în faza de înmulțire logaritmică, cât și în starea de repaos;
- bactericide doar în faza de înmulțire;
- bacteriostatice la doze mici și bactericide la concentrații mari;
- bacteriostatice la orice doză.

Acțiunea *in vivo* a antibioticelor este dependentă și de alți factori ce definesc farmacocinetica și biodisponibilitatea preparatului:

- rezistența la sucurile digestive;
- gradul absorbției intestinale;
- gradul de legare de proteinele plasmatice;
- permeabilitatea membranelor biologice, de care depinde difuziunea și concentrația preparatelor în țesuturi;
- durata de supraviețuire în circulație.

Tabelul nr. 3 – Momentul și mecanismul de acțiune al antibioticelor

MECANISMUL	LOCUL DE ACȚIUNE	ANTIBIOTICELE
Biosinteza acizilor nucleici	Sinteza de purine și de pirimidine	L-azaserina Diazo-oxo-norleucina (DON)
Replicarea ARN	ADN	Mitomicina C Streptonigrina Bleomicinele Streptozocina Novobiocina
Transcripție ARN	ADN	Dactinomicina Daunorubicina Doxoeubicina Aclarubicina Mithramicina
	ARN-polimerază	Rifamicinele
Biozinteza proteinelor (translația)	Ribozom 30 S	Tetraciclinele Streptomicina Neomicina Paromomicina Kanamicina Gentamicina Sisomicina Netilmicina Tobramicina Dibekacina Amikacina Pentisomicina Propikacina Spectinomicina Viomicina Capreomicina
	Ribozom 50 S	Puromicina Cloramfenicol Thiamfenicol Azidamfenicol Lincomicina Clindamicina Eritromicina Oleandomicina Carbomicina Spiramicina Leucomicina Rosaromicina Micamicine A și B
	Factori de sinteză proteică	Acidul fusidic
Biosinteza peretelui celular	enzimatic	Fosfomicina Fludalanina Alafosfalina Beta-cicloserina Bacitracina Vancomicina Ristocetina Penicilina Cefalosporinele Tienamicina Mecilinam
Funcția membranei citoplasmice	inhibiție	Tirocidina Gramcidina Polimixinele
Peretele sterolic (la fungi)	permeabilizează	Natamicina Nistatina Amfotericina B Hachimicina Candicidina

Tabelul nr. 4 – Efectul acțiunii antibacteriene și tipul de acțiune al antibioticelor

Bactericide parțial și pe germenii în repaos	Bactericide doar în faza de înmulțire logaritmică	Bacteriostatice și bactericide în concentrații mari	Bacteriostatice la orice doză
Tirocidina	Penicipline	Cloramfenicol	Betacicloserina
Gramcidina	Cefalosporine	Tiamfenicol	Capreomicina
Polimixine	Thienamicine	Azidamfenicol	Viomicina
Streptomicina	Bacitracina	Tetracicline	Trimetropim
Neomicina	Vancomicina	Acid fusidic	Sulfamide
Paromomicina	Ristocetina	Eritromicina	P.A.S.
Kanamicina	Fosfomicina	Oleandomicina	Nitrofuran
Gentamicina	Rifamicine	Carbomicina	Negram
Sisomicina	Biseptol	Spiramicine	
Netilmicina	Florochinolone	Leucomicine	
Tobramicina		Rosaramicina	
Amikacina		Lincomicina	
Dibekacina		Clindamicina	
Pentisomicina		Novobiocina	
Propikacina			

Tabelul nr. 5 – Coeficientul de legare de proteinele plasmatice al principalelor antibiotice

Peniciline	Dicloxacilina	97%
	Flucloxacilina	95%
	Oxacilina	93%
	Propicilina	80–85%
	Penicilina V	60%
	Penicilina G	50%
	Carbenicilina	50%
	Azlocilina	30%
	Mezlocilina	30%
	Ampicilina	18%
	Amoxicilina	17%
Cefalosporine	Cefamandole	67–85%
	Cefazolina	70–85%
	Cefalotina	62–65%
	Cefoxitina	50–60%
	Cefuroxime	33%
	Cefaloridina	22–31%
	Cefalexina	10–15%
Tetracicline	Doxiciclina	96%
	Demeclocyclina	70%
	Oxitetraciclina	40%
Cloramfenicol	Cloramfenicol	50%
	Tiamfenicol	10–20%
Aminoglicozide	Streptomicina	30%
	Amikacina	4–10%
	Kanamicina	zero
	Gentamicina	zero
	Tobramicina	zero
Macrolide	Eritromicina	60%
	Lincomicina	20–30%
	Clindamicina	84%
	Rifampicina	75–80%
	Acidul fusidic	90–97%
	Fosfomicina	zero

– viteza de metabolizare;
– viteza de eliminare din organism.

În funcție de aceste considerente se stabilește nu numai calea de administrare, dar și ritmul, doza și durata administrării.

Unul dintre criteriile cele mai importante în ceea ce privește soarta în organism a unui antibiotic este rata legării sale de proteinele plasmatice (**tabelul nr. 5**), de care depinde componenta activă (liberă), cea eliminată etc., ca și durata timpului de înjumătățire (semi-viața, turn-over) care măsoară durata reală a eficienței acțiunii.

Legarea de proteinele serice depinde nu numai de substanță ci și de concentrație, pH-ul plasmei, prezența altor medicamente și de alți factori. Componenta legată este pe moment inactivă, dar în echilibru dinamic cu cea liberă, pe care o va alimenta continuu pe măsura eliminării sau inactivării ei, constituidu-se într-o adevărată rezervă („pool") pentru forma liberă, activă.

Toate informațiile privind comportamentul *in vivo* sau *in vitro* (concentrația minimă inhibitorie și minimă bactericidă – CMI și CMB, absorbția, difuziunea, legarea de proteine, metabolizarea, eliminarea și concentrațiile realizate etc.) sunt prezentate obligatoriu în prospectul de însoțire al preparatului comercializat, permițând medicului terapeut să aleagă preparatul, calea de administrare, doza utilă, ritmul și durata de administrare.

Nu este o rușine citirea prospectului și reîmprospătarea pe această cale a informației necesare, pe cât este de mare culpa folosirii inadecvate a acelui preparat!

Pentru completarea informației, prospectele prezintă detaliat și cota de *risc* a folosirii antibioticului, prin precizarea efectelor adverse și a contraindicațiilor fiecărui preparat. Toate aceste aspecte vor fi prezentate în amănunt în continuare, pentru fiecare clasă de antibiotice și chiar pentru fiecare preparat.

PRINCIPALELE CLASE DE ANTIBIOTICE

I. BETALACTAMINELE

A. Primul antibiotic descoperit, ***Penicilina*** (1941), este și cel mai mult folosit în zilele noastre, fie ca atare, fie prin derivatele sale de semisinteză.

Este un extras natural din Penicillium și de peste 50 de ani s-a focalizat un imens efort de cercetare asupra moleculei primare în vederea perfecționării și diversificării acțiunii antibacteriene (**fig. nr. 3**).

S-a ajuns astfel la crearea unei întregi familii de preparate înrudite – Betalactaminele – toate având în comun inelul betalactamic ce conferă activitatea antibacteriană.

În urma lucrărilor celui de al XVIII-lea Congres de chimioterapie de la Stockholm, a fost propusă o nouă schemă de clasificare a betalactaminelor, ce pornește în primul rând de la structura chimică:

- dibactami (2 inele lipite);
- monobactami (un singur inel);
- tribactami (3 inele lipite);

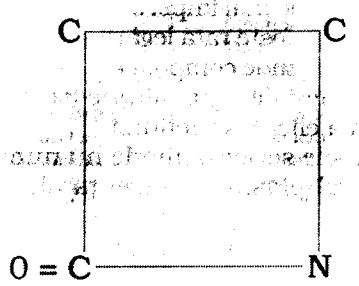
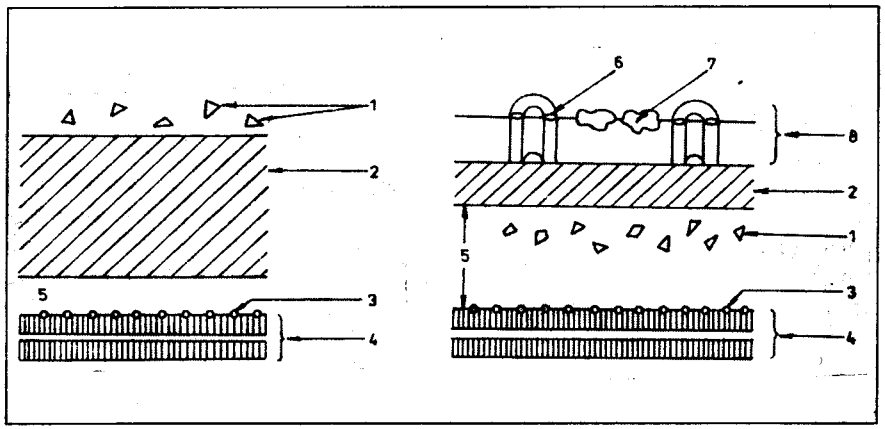


Fig. nr. 3 – Inelul Betalactam

Desfășurarea în continuare a schemei de clasificare este prezentată în **fig. nr. 5**:



Peretele germenilor Gram pozitivi — Peretele bacteriilor Gram negative

1 = molecule de betalactamaze; 2 = strat de peptidoglican; 3 = proteine de legare a penicilinei (PBP); 4 = membrana citoplasmică; 5 = spațiul periplasmatic; 6 = canalele de porine; 7 = lipopolizaharide; 8 = membrana externă.

Fig. nr. 4 – Schema de structură a peretelui bacterian la germenii Gram pozitivi și negativi

Această clasificare introduce ca elemente de referință structura chimică de bază în primul rând, în al doilea rând structura modificată a nucleului (cazul penicilinelor) și în ultimul rând elementele de acțiune antibacteriană. Ea nu modifică în mod esențial cunoștințele noastre anterioare despre aceste antibiotice.

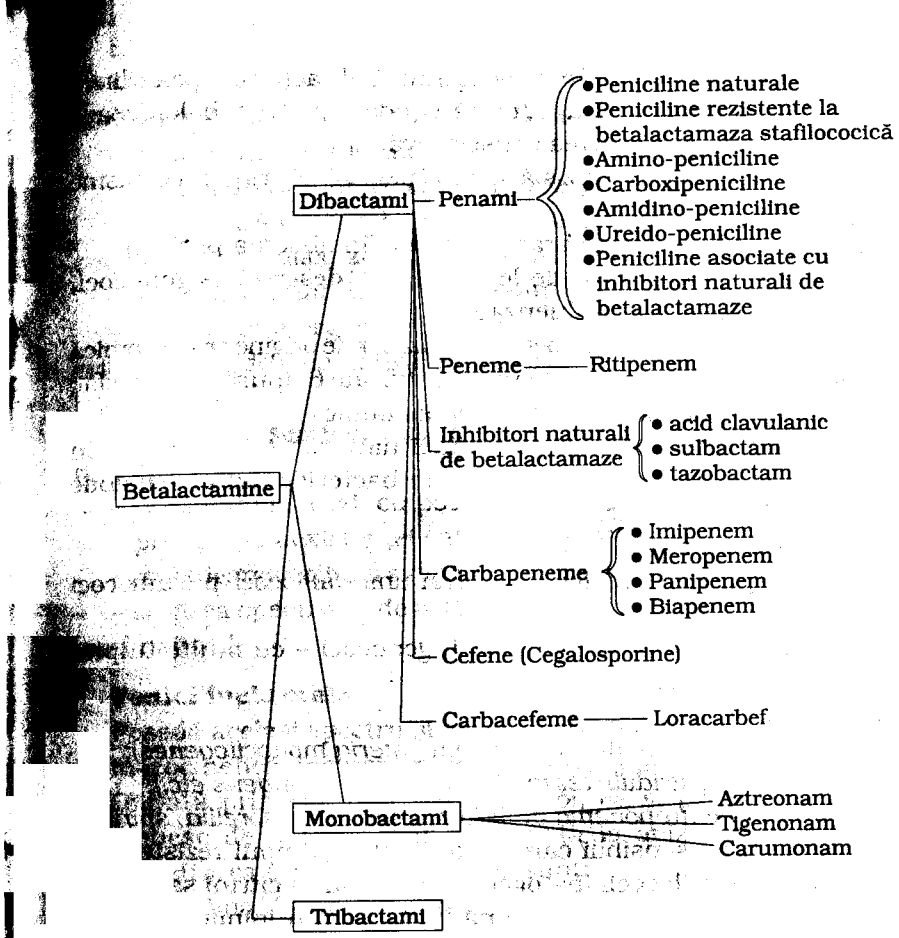


Fig. nr. 5 – Betalactaminele - conform clasificării propuse la Congresul al XVIII-lea de chimioterapie (Stockholm)

Penicilinele naturale. Spectrul de acțiune antibacteriană a penicilinei este dictat de capacitatea de penetrare în celula bacteriei, inegală de la o specie la alta. Principial, penetrează ușor prin peretele mai simplu al cocilor Gram pozitivi și Gram negativi și greu (uneori deloc) prin peretele bacililor Gram, cu o structură mai complicată, în care membrana externă poate fi traversată doar dacă prezintă niște proteine de facilitare (porine). Acestea se comportă ca niște canale apoase ce traversează structura impenetrabilă a membranei, constituită din lipopolizaharide, fosfolipide și proteine (**fig. nr. 2**).

Ajunsă în vecinătatea membranei citoplasmatice a bacteriei, penicilina se cuplează specific cu „Penicillin Binding Protein" (P.B.P.) (proteine specifice de legătură, de mai multe tipuri – 1, 2, 3 etc.).

Abia în acest moment, penicilina poate să-și exercite acțiunea inhibitorie asupra Transpeptidazei, care controlează sinteza constituentului

principal al peretelui rigid, Peptidoglicanul. Sub acțiunea penicilinei, peretele devine permeabil la apă, ce pătrunde osmotic și balonizează celula (sferoplaști) cu moartea consecutivă.

Bacteriile Gram negative rezistă acțiunii penicilinei prin 3 mecanisme principale:

– impermeabilitatea membranei externe (în absența porinei);

– modificarea proteinelor de legare (PBP), descrisă la gonococi, piocianic și haemophilus influenzae;

– prin acțiunea distructivă a betalactamazelor de origine cromozomică sau plasmicidă (până în prezent sunt identificate 6 tipuri), care desfac legătura lactam din inelul de bază betalactamic.

Spectrul primar (inițial) al penicilinei naturale s-a modificat în confruntarea cu germenii, o parte dintre bacteriile inițial sensibile devenind astăzi rezistente.

Penicilina este activă *in vitro* pe:

• coci Gram pozitivi (streptococi, mai rar unii stafilococi, pneumococi și unii streptococi anaerobi);

• coci Gram negativi (meningococi, genococi – cu multe tulpini rezistente, branhamella etc.);

• bacili Gram pozitivi:

– aerobi (cărbunos, difteric, parțial *listeria monocitogenes);*

– anaerobi *(clostridiile tetani, Botulinum, perfringens etc.);*

• spirochetacee *(treponema pallidum, leptospire, borellia, spirili).*

Germenii inițial sensibili care au devenit cu timpul rezistenți la penicilină sunt stafilococii (patogeni – aurii, dar și citrini sau albi – epidermidis etc.), pneumococii (până la 50% din tulpinile cercetate în unele țări – Africa de Sud, Spania, Ungaria etc.) și gonococii (peste 1.500 tulpini înalt rezistente publicate), iar în ultimul timp meningococii.

Penicilina G este inactivată de alcool și acizi, neputând fi administrată decât parenteral, în doză de 50.000 până la 250.000 u/kg corp/zi. Doza totală trebuie administrată fracționat la intervale de (4) – 6 – 8 ore, deoarece are o eliminare rapidă. De la locul inoculării se resoarbe rapid, atinge concentrația maximă la 30–60′, se leagă de proteinele serice în jur de 50–60% și se elimină renal sub formă activă printr-un dublu mecanism:

– filtrare glomerulară (în proporție directă cu concentrația serică);

– secreție activă tubulară, prin mecanism de transport enzimatic comun și cu alte substanțe (streptomicina, PAS, probenecid).

Difuziunea în țesuturi este inegală: nu pătrunde deloc în oase și articulații, în ochi, salivă și limfă; pătrunde slab prin meningele sănătos și până la 30% prin meningele inflamat; pătrunde bine în aparatul respirator, faringe și amigdale, sinusuri, ureche medie, aparatul excretor, viscere și – mai puțin – în seroase.

Nu este toxică (fapt care a stimulat cercetările către îmbunătățirea performanțelor ei), dar poate duce la unele accidente:

– acțiune iritativă locală

• musculară (dureri, chiar necroză);

• nervoasă (în cazul administrării direct intratecale dacă nu se respectă doza – max. 20.000 u – și diluția – 2000 u/ml ser fiziologic);

– accidente embolice arteriale sau venoase la inoculare i.m.;

– accidente alergice (de tip urticarian) sau mai severe (de tip eritrodermie descuamativă) și de tip anafilactic (până la șoc cu risc letal rapid).

Penicilina a servit ca bază pentru o sumă de ameliorări în diferite direcții:

– rezistența la acizi, cu posibilitate de administrare orală;

– prelungirea existenței sale în circulație;

– recâștigarea acțiunii asupra stafilococilor secretori de penicilinaze;

– lărgirea spectrului de acțiune și asupra germenilor rezistenți în mod natural.

Penicilinele orale

Posedă același spectru și același caracter de biodisponibilitate și farmacocinetică, inclusiv intensitatea de acțiune asupra germenilor (măsurată prin valoarea CMI *in vitro*), ca și penicilina G, dar se deosebesc de aceasta prin rezistența la acizi, permițând astfel administrarea orală. Aceste forme sunt:

– Penicilina V – comercializată cel mai larg, inclusiv în țara noastră;

– Feneticilina, Propicilina (și derivatele Izo – și Levopropicilina);

– Fenpenicilina și Clometocilina.

Pentru absorbția integrală, penicilina V trebuie administrată pe stomacul gol și fără ingestie de alimente în următoarele 60–90 min.

Sunt sensibile la alcool, astfel că pacientul trebuie să respecte, ca și pentru preparatele parenterale, abstinența la băuturi alcoolice pe toată durata tratamentului.

Penicilinele cu acțiune prelungită folosite la noi sunt:

– Procain-penicilina;

– Dibenzatin-penicilina.

a. Procain-penicilina este o formă ce cristalizează intens la locul de inoculare, cu resorbție lentă și prelungită, permițând administrarea la 12–14 ore. Pentru a acoperi și intervalul inițial (primele 3–4 ore de la inoculare) în preparatul comercial „Efitard" se găsesc atât procain-penicilină (3/4), cât și 1/4 penicilină G. Se asigură astfel, conform **figurii nr. 6**, o curbă de penicilinemie prelungită și eficientă.

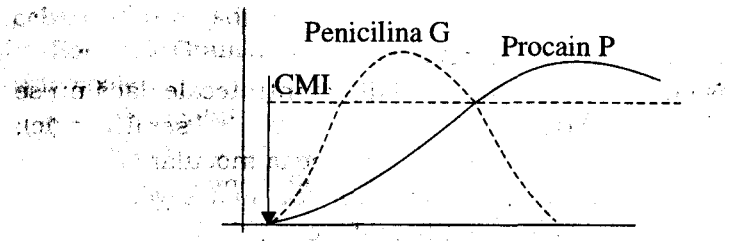


Fig. nr. 6 – Concentrațiile serice ale penicilinei G și Procainpenicilinei în preparatul Efitard

b. *Dibenzatin-penicilina* posedă o moleculă mare, compusă prin legarea a două molecule de penicilină de câte un inel benzenic, cu două consecințe importante:

– legarea intensă de proteinele plasmatice (90%), realizând o rezervă de durată pentru componenta liberă;

– eliminarea renală încetă, prin anularea componentei de filtrare.

O singură administrare asigură un titru eficient de penicilină pentru 7–14 zile (și mai mult pentru alte preparate similare). Preparatul produs și comercializat la noi în țară poartă numele de MOLDAMIN.

Penicilinele rezistente la penicilinaza stafilococică sunt cunoscute în literatura de specialitate ca peniciline de tip M de la numele primului preparat (Meticilina).

Stafilococii patogeni, inițial sensibili la penicilină, au devenit rezistenți prin sinteza și eliberarea în mediu a unor enzime ce desfac legătura lactam a inelului betalactamic, denumite betalactamaze sau penicilinaze.

Meticilina a fost primul preparat realizat, astăzi abandonat din cauză că a indus o a doua formă de rezistență a stafilococilor la metilcilină, *transmisibilă* prin episomi și cu un patern comun și față de alte preparate antistafilococice uzuale, îngreunând mult tratamentul acestor infecții.

Izoxazolil-penicilinele au ca prototip OXACILINA, împreună cu Cloxacilina, Dicloxacilina, Floxacilina, Flucloxacilina etc. Sunt cel mai larg folosite, în doză de 50–100 mg/kg/zi, administrate la interval de 6 ore. Se administrează oral și parenteral, având o legare intensă de proteine (93–97%), cu o difuziune tisulară relativ slabă (nu pătrund în oase-articulații, în LCR, în bilă, în ochi). Sunt inactivate de alcool.

Toxicitatea pare mai mare decât a penicilinei, descriindu-se icter nuclear în administrare la nou-născuți și prenatal gravidelor. La doze mai mari de 6 g/zi, pot determina creșteri ale transaminazelor.

NAFCILINA, comercializată în Europa, poate antrena leucopenie.

CICLACILINA prezintă rezistență la penicilinaze și un spectru lărgit de tip ampicilinic, dar, având o legare de 20% de proteine plasmatice și o eliminare rapidă, necesită administrări frecvente, cu intoleranță digestivă și manifestări cutanate alergice, fiind puțin folosită.

Penicilinele cu spectru lărgit. Toate grupele din această categorie sunt modificate prin semisinteză chimică, devenind active pe germeni *inițial rezistenți la penicilină* – (bacili Gram negativi), dar nu rezistă acțiunii distructive a penicilinazelor stafilococice.

a) Aminobenzilpenicilinele se deosebesc de penicilina G prin:

– legare slabă de proteinele plasmatice (20%) cu o difuziune superioară prin membrane, inclusiv în LCR;

– au o acțiune primară mai slabă (pe spectrul inițial al penicilinei G sunt de circa 10 ori mai slabe !);

– sensibilizează mai repede, determinând frecvent erupții alergice;

– spectrul de activitate se extinde asupra enterobacteriaceelor uzuale *(Salmonella, Shigella, E. coli, Klebsiella, Bordetella pertusis, Haemophilus influenzae etc.)*, toate nesecretoare de penicilinaze (deci numai o parte dintre tulpinile genurilor respective).

AMPICILINA se administrează oral și parenteral, în doză de 50–100 mg/kg/zi. Alimentele întârzie resorbția din tubul digestiv (să se administreze pe stomacul gol). Difuzează foarte bine în țesuturi, inclusiv în cel hepato-biliar. Se elimină urinar sub formă activă în titru terapeutic, chiar la cei cu insuficiență renală.

Esterii ampicilinei (Bac-ampicilina, Tal-ampicilina, Piv-ampicilina și Met-ampicilina) hidrolizează în organism, eliberând ampicilina activă. Nu aduc nimic în plus.

AMOXICILINA are o resorbție mai rapidă și mai bună, neinfluențată de ingestia de alimente, și obține concentrații serice superioare (de 2–2,5 ori mai mari decât ampicilina la aceleași doze). Aceasta a permis scăderea dozelor pentru același efect: 20–40 mg/kg/zi la copii, iar la adulți 250–500 mg de 4 ori pe zi.

b) Carboxipenicilinele. Capul de serie este CARBENICILINA, activă și pe *Pseudomonas aeruginosa*, pe unele tulpini de *proteus* (indolpozitive), *Enterobacter, Morganella și Providencia*, dar mai slabă pe alți bacili Gram negativi și inactivă pe Klebsiella.

Are două particularități terapeutice:

– se concentrează urinar, realizând în urină titruri de 10–50 ori mai mari decât cele serice, permițând astfel tratamentul infecțiilor urinare cu doze mici (2 g la adulți/zi, comparativ cu 25–30 g/zi pentru infecții sistematice);

– sensibilizează intens și rapid, fiind *evitată* în multe servicii din cauza accidentelor alergice.

CARINDACILINA (Indanyl-carbenicilina) și CARFECILINA sunt esteri ai carbenicilinei, se administrează per os, și au absorbție sporită în perioadele digestive. Hidrolizează după absorbție, eliberând carbenicilina.

Indicațiile actuale sunt restrânse aproape în exclusivitate pentru tratamentul infecțiilor urinare.

TICARCILINA are spectru asemănător, dar mai activă pe *pseudomonas*. Dozele necesare variază între 50 mg/kg/zi pentru infecții urinare și 200–300 mg/kg/zi pentru infecțiile sistemice. Este și mai puțin toxică (nu dă hemoragii, trombopenie și hipokaliemie ca celelalte produse din grupă). Înrudite cu ticarcilina mai sunt în comerț:

– SULBENICILINA (de circa 4 ori mai activă decât carbenicilina pe piocianic);

– TEMOCILINA, deși mai slabă ca celelalte, are o semiviață mai lungă, permițând administrarea la intervale mai mari. Și-a pierdut însă total eficiența primară pe germenii Gram pozitivi.

c) Acil – ureido – penicilinele

Preparatul reprezentativ este AZLOCILINA. Aceasta are un spectru mai slab pe germenii Gram pozitivi și pe enterobacteriacee, dar este eficientă pe proteus, piocianic, enterobacter, acinetobacter, *serratia marcescens* (de 10–15 ori mai puternică decât carbenicilina) precum și pe unii bacili Gram negativi anaerobi *(Bacteroides fragilis și fusobacterium)*. Prezintă o particularitate unică pentru peniciline: odată cu creșterea dozelor (de la 1 la 5 g o dată) crește și semiviața în circulație, de la 0,9 la 1,5 ore, permițând administrarea mai rară.

Nu se acumulează, chiar în insuficiență renală (ca ticarcilina sau carbenicilina) ci doar se întârzie eliminarea. Doza recomandată este de 12–16 g/zi la adult, în prize la 6 ore.

FURAZLOCILINA și MEZLOCILINA sunt asemănătoare și nu prezintă decât avantajul unei bune concentrări urinare, astfel că pentru tratamentul acestor infecții se recomandă doar 50 mg/kg/zi, în loc de 200–350 mg/kg/zi în cazul infecțiilor sistemice.

PIPERACILINA este la fel de activă pe piocianic, proteus etc. ca și azlocilina, prezintă o activitate convenabilă și pe restul bacililor Gram negativi (de tipul ampicilinei), Gram pozitivi și germenilor anaerobi și este mai puțin toxică, ceea ce explică alegerea sa pentru asocierea cu inhibitorul de betalactamază Tazobactam (cu care va forma TAZOCILINA). La o legare medie de proteinele plasmatice (22–50%), dozele recomandate variază între 50–100 mg/kg/zi pentru infecțiile urinare și între 200–350 mg/kg/zi pentru infecții sistematice.

d) Naftiridin-penicilinele sunt foarte asemănătoare precedentelor, având ca reprezentantă APALCILINA. Sunt puțin folosite.

e) Amidino-penicilinele au fost descoperite relativ recent (1982) – MECILINAM și PIVMECILINAM, iar în S.U.A. s-a lansat AMDINOPENICILINA. Asemănătoare ureidopenicilinelor, au un spectru îngust pe bacilii

Gram negativi de obicei rezistenți la *ampicilină (E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus mirabilis)*. Nu sunt active pe spectrul primar penicilinic și nici pe piocianic. Au avantajul că penetrarea intrabacteriană este facilitată de un alt tip de PBP (de tip 2).

Pot fi administrate parenteral (Mecilinam) și oral (Pivmecilinam) în doze de 200–600 mg de 3 ori zi pe adult.

f) Penicilinele asociate cu *inhibitori naturali de betalactamaze* (ce vor fi prezentați ulterior) fac parte din categoria preparatelor cu spectru lărgit (Amoxicilina, Ampicilina, Ticarcilina și Piperacilina), care câștigă prin această asociere o bună eficiență antistafilococică:

– AUGMENTIN (Amoxicilină cu acid clavulanic);

– TIMENTIN (Ticarcilină cu acid clavulanic);

– UNASIN (Sultamicină) – ampicilină cu Sulbactam;

– TAZOCILINA (Piperacilină cu tazobactam).

Acidul clavulanic este primul inhibitor descoperit, extras din *Streptomyces clavurigerus*. Este lipsit de acțiune antibacteriană, dar s-a impus atenției prin afinitatea sa deosebit de pronunțată față de betalactamazele stafilococice, pe care le blochează. În asocierea cu peniciline se sacrifică, salvând molecula de antibiotic de acțiunea penicilinazei.

Având o farmacocinetică foarte apropiată de Amoxocilină și de Ticacilină, în măsură să nu le stânjenească efectul în organism, nu este toxic și nu sensibilizează, astfel că nu sporește riscul efectelor adverse în preparatele asociate.

Augmentinul conține două părți amoxicilină și o parte clavulanat și este indicat în tratamentul otitelor cu *Haemophilus influenzae* și cu *Branhamalla catarhalis*, al sinuzitelor și anginelor cu *anaerobi (Bacteroides melaninogenicus)*, al infecțiilor respiratorii cu germeni rezistenți și al infecțiilor pielii și plăgilor, inclusiv în cangrenele diabetice. Se administrează oral și parenteral în doze identice cu Amoxicilina.

Timentinul este, comparativ, și mai activ în infecțiile genito-abdomino-pelviene în special cu bacili Gram negativi, în pneumonii severe cu aceiași germeni sau ca tratament de primă intenție în infecții severe cu germeni neidenificați. Doza uzuală este de 3,1 g la 4–6 ore, cu scădere proporțională în cazul insuficienței renale („clearence" la creatinină sub 30 ml/min).

Sulbactamul este un derivat sulferic al acidului penicilanic, cu efect inhibitor mai larg, dar mai slab decât acidul clavulanic asupra penicilinazelor de diverse tipuri.

În asociere cu ampicilina (Sultamicină, Unasin, Primaxin) – aleasă pentru asemănări de farmacocinetică și biodisponibilitate – demonstrează aceleași indicații și eficiență cu augmentinul (se administrează la 4–6 ore, se elimină activ urinar și penetrează mai puțin biliar și aproape deloc în spațiul subarahnoidian).

Sulbactamul nu are efecte adverse.

În ultimii ani a fost comercializat și de sine stătător, lăsând libertate de asociere cu orice preparat sensibil la betalactamaze.

Tazobactamul este tot o sulfenă a acidului penicilanic. Este foarte bine tolerat și difuzează excelent tisular, inclusiv în LCR. Este la fel de activ ca acidul clavulanic și la fel de larg ca și sulbactamul, însumând astfel calitățile celorlalte.

Se asociază cu piperacilina (în proporția o parte tazobactam la 8 părți antibiotic), câștigând o semiviață mai lungă (1 oră) și putând fi administrat și în insuficiențe renale (până la 7 ore timp de înjumătățire !). Nu are efecte toxice.

g) Carbapenemele

Primul reprezentant al acestei clase, Tienamicina, a fost descoperit în 1976. Până în prezent sunt în cercetare peste 40 de preparate, toate naturale, extrase din diverse microorganisme, cu structură apropiată betalactaminelor.

Tienamicina, extrasă din *Streptomyces cathleya*, se dovedește extrem de activă in vitro față de o mare diversitate de germeni aerobi și anaerobi, fiind rezistentă la betalactamaze – pe care le inhibă ireversibil, bactericidă chiar și pe germenii dormanzi. Este inactivă doar pe stafilococii meticilino-rezistenți și pe unele specii de *pseudomonas*. In vivo este însă imediat inactivată la trecerea prin rinichi, sub acțiunea unei hridrolaze secretată renal. A putut intra în terapeutică doar sub o formă de asociere cu cilastatina (ce inhibă hidrolaza respectivă), sub numele de TIENAM (sau pur și simplu de IMIPENEM – CILASTATIN).

Se administrează doar parenteral (fiind inactivat în stomac), i.v. în perfuzii scurte de 20–30 min., și are o difuziune foarte bună tisular (biliar, urinar și prin menigele inflamat) dezvoltând concentrații bactericide aproape în toate țesuturile (mai puțin traheobronșic și pulmonar). Poate fi administrat în monoterapie în infecțiile sistemice severe (inclusiv meningite și pneumonii) și în profilaxia infecțiilor la neutropenici, dar poate fi asociat și cu alte preparate. Dozele recomandate se situează la copii între 15–25 mg pe kg/zi (fracționat la 6 ore) și la adulți, între 0,5–1 g de 4 ori pe zi, cu o reducere corespunzătoare în caz de insuficiență renală.

În aceeași clasă a fost lansat de curând un al doilea preparat, cu numele de MEROPENEM. Acesta este rezistent la acțiunea hidrolazei renale, mult mai stabil în organism și mai eficient decât precedentul asupra unor germeni (*Klebsiella, Salmonella* și *E. coli*) și chiar asupra unor specii de *pseudomonas*, având o penetrare intrabacteriană mai rapidă și mai intensă. Pe germenii Gram pozitivi pare mai puțin activ.

Prezintă toleranță mai bună, fiind lipsit de risc de efecte adverse, chiar la insuficienții renali.

În Japonia este în curs de lansare BIOPENEM-ul, al treilea preparat comercializat. În diverse laboratoare s-a ajuns la câteva mii de produși de semisinteză, unele cu mari șanse de lansare în terapeutică: epitienamicina A și F (cunoscute și sub numele de acizi olivanici), carpetimicina A, aspareomicina A, pluracidomicina A și preparatul P.S.-5. Este, deasemenea, anunțat preparatul PANIPENEM.

B. Cefemele sunt încadrate, ca și penemii, penemele, carbapenemele și inhibitorii naturali de betalactamaze, între betalactamine, ca dibactami. Au fost descoperite încă din 1940, când profesorul Brotzu din Cagliari a identificat fungul *Cephalosporum acremonium*, cu care a reușit să inhibe diverse culturi bacteriene folosind empiric extrasele totale în tratamentul unor infecții cutanate, al febrei tifoide și al brucelozei.

Identificarea substanței active a fost reușită însă în 1948 în laboratoarele regale din Oxford, cu care a colaborat. Au fost extrase:

- cephalosporina P – activă mai ales pe bacteriile Gram pozitive;
- cephalosporina N – activă îndeosebi pe germenii Gram negativi;
- cephalosporina C – deși mai slabă antibacterian, s-a dovedit mai stabilă și rezistentă la penicilinaze. Ea a servit în continuare cercetărilor care au dus la preparatele de astăzi.

Cefemele sunt mai bine cunoscute sub denumirea comercială de cefalosporine. Evoluția fructuoasă a cercetărilor din diversele laboratoare, cu lansarea a zeci de preparate, a impus o clasificare a lor, cea mai folosită fiind până de curând aceea pe generații (I, a II-a, a III-a și chiar a IV-a). Ca urmare a lucrărilor Congresului Internațional de la Stockholm din 1993, s-a propus o nouă clasificare (**fig. nr. 7**) care prezintă unele avantaje – diferențiază de la început preparatele după calea de administrare (parenterale și orale), în a doua etapă, prezintă produsele după vechea împărțire pe generații, iar pentru unele o orientare suplimentară după spectrul de activitate antibacteriană.

Toate produsele au un nucleu comun – nucleu cephem – apropiat nucleului penicilanic, ambele posedând o legătură betalactam ce conferă acestor produse principala acțiune antibacteriană prin același mecanism celular de blocare a sintezei peptidogycanului din structura peretelui rigid. Proteinele de legare diferă, au afinități diverse de la un produs la altul, ceea ce explică diferențele existente între cephalosporinele actuale.

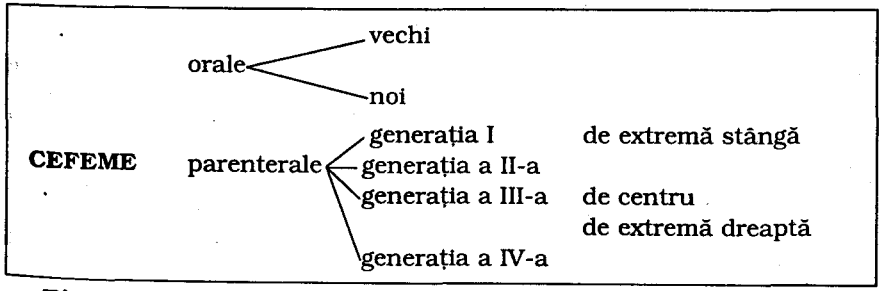


Figura nr. 7 – Clasificarea actuală a cefalosporinelor

Cefalosporinele din prima generație

Primele preparate comercializate au fost Cephalotina și Cephaloridina. În generația I au fost lansate până în prezent următoarele produse:

a. de administrare parenterală	b. de administrare orală
Cefalotina	Cefalexina
Cefaloridina	Cefadroxil
Cefazolina	Cefaloglicina
Cefapidina	Cefroxadina
Cefradina	Cefradina
Cefacetril	Cefatrizina
Cefanona	
Cefazedona	
Cefazoflur	

Toate produsele din generația I au un spectru antibacterian primar pe germeni Gram pozitivi – inclusiv pe stafilococul secretor de penicilinază și pe unii germeni Gram negativi aerobi – inclusiv pe *branhamella catarhalis*, unele tulpini de *E. coli, proteus indol negativ, klebsiella* etc. și pe unii anaerobi Gram pozitivi (coci și bacili). Acest spectru se suprapune cu activitatea antibacteriană a penicilinei, oxacilinei și ampicilinei împreună. Doar Cefazolina are un spectru mai larg pe enterobacteriacee.

– distribuția și difuzarea este bună, cu excepția spațiului subarahnoidian, unde nu penetrează deloc;

– perioada de înjumătățire este în general scurtă (sub 1 oră), cu excepția Cefazolinei care poate fi aministrată la 8 ore;

– legarea de proteine este medie spre mare (50–75%), având o eliminare urinară rapidă sub formă activă;

– sensibilitatea la cefalosporinaze este mare (betalactamaze specifice, asemănătoare penicilinazelor);

– toleranța este foarte bună, rareori putând determina accidente prin sensibilizare (uneori încrucișate cu penicilinele). Doar Cefaloridina este nefrotoxică și este scoasă din uz;

– absorbția digestivă a preparatelor orale este bună – mai ales când sunt administrate pe stomacul gol (cu 45 min. înainte sau după mese).

Ca deficiențe sunt consemnate următoarele:

• ineficiența pe enterococi, *listeria monocitogenes* și pe stafilococi meticilino-rezistenți;

• activitatea antibacteriană relativ slabă (comparativ cu celelalte generații) de aceea nu se recomandă ca tratamente de primă intenție în monoterapie (înainte de precizarea etiologiei și a sensibilității germenului în cauză).

Avantajele:
• preț de cost accesibil;
• toleranță și maniabilitate foarte bune;
• ideale pentru tratamentul infecțiilor ușoare și medii;
• pot fi folosite și în profilaxia infecțiilor post-operatorii (Cefazolina).

Cefalosporinele din generația a II-a

În această categorie se diferențiază, după structură, două grupuri de antibiotice:

– cefalosporinele adevărate;

– cefamicinele (cefoxitina, cefotetan și cefmetazole).

Cefalosporinele adevărate sunt:

a. de administrare parenterală:	b. de administrare orală:
Cefamandola	Cefaclor
Cefonicid	Cefuroxime-axetyl
Cefuroxime	Cefprozyl
Cetofiam	
Ceftazol	
Ceforanid	

Cefoxitina, Cefotetan, Ceftamezole → Cefamicine

În comparație cu preparatele din prima generație, aceste cefalosporine au o activitate intrinsecă antibacteriană mai puternică față de stafilococii patogeni, streptococi, cu excepția enterococului, și pe unii bacili Gram negativi *(haemophilus)* și coci Gram negativi *(neisserii)*. Pot exista unele diferențe între preparate privind acțiunea pe enterobacteriaceele uzuale.

Cefamicinele diferă prin spectrul mai larg, extins și asupra unor germeni mai rari sau cu rezistență la preparatele din generația I (enterobacteriacee, *Bacteroides fragilis* etc.).

– se administrează în general la 8 ore, doar Cefonicidul putând fi administrat o dată pe zi (are eliminare întârziată prin legarea foarte înaltă de proteinele plasmatice – 98%);

– rezistența la acțiunea betalactamazelor este superioară celor din generația I, mai ales Cefuroxima (care are și avantajul penetrării în LCR), care se impune în terapia infecțiilor medii și severe;

– acțiunea pe stafilococi este în general superioară, în special la Cefamandole, Ceforanide, Cefaclor;

– acțiune pe germenii Gram negativi este mai bună în cazul Cefuroximei, Cefprozilului, Cefadroxilului și al Cefamicinelor.

Avantajele lor sunt:

• acțiune mai puternică, pe un spectru ceva mai larg;

• stabilitate mai bună la acțiunea betalactamazelor;

• sensibilizare mai mică, cu risc redus de efecte adverse.

La dezavantaje figurează:

• prețul de cost mare;

• necesitatea administrării în asociere pentru infecțiile severe; în monoterapie sunt ideale pentru infecțiile de severitate medie sau contractate extraspitalicesc (cu germeni sensibili, neselectați).

Cefalosporinele de generația a III-a

Toate preparatele din această categorie depășesc performanțele celorlalte grupe, atât ca intensitate a acțiunii antibacteriene (măsurată prin CMI), cât și ca spectru, distribuție, difuziune tisulară prin membrane și stabilitate la acțiunea betalactamazelor, dar sunt deosebit de scumpe, prețul ridicat fiind o frână în utilizarea lor largă.

În această categorie sunt cuprinse:

a. de uz parenteral	b. de uz oral
Cefotaxime	Cefixima
Ceftizoxime	Cefpodoxime-proxetyl
Ceftriaxona	Cefetamet
Cefoperazona	Ceftibuten
Ceftazidima	Cefotaxime-hexetyl
Cefmenoxima	Cefdinir
Cefsulodina	Cefteram-pivoxyl
Cefazidima	
Moxalactam	
Flemoxef	

Nu este un grup omogen, ceea ce a sugerat subgruparea lor – în funcție de spectrul de activitate – în :

• cefalosporine de extremă stângă – active pe bacilii Gram negativi și cocii Gram pozitivi (moștenire de la generațiile anterioare): cefotaxima, ceftriaxona ș.a.;

• cefalosporine de centru – cu activitate mai ales pe bacilul piocianic (ceftazidima și cefoperazona);

• cefalosporine de extremă dreaptă – cu activitate deosebită pe bacilii Gram negativi anaerobi *(bacteroides fragilis):* moxalactam, flemoxef și ceftizoxime (Cefizox).

Ca și preparatele din generațiile precedente, nu sunt active pe enterococ, *listeria monocitogenes* și pe stafilococul meticilino-rezistent – poate doar cu excepția flemoxefului activ și pe acești stafilococi.

Multe penetrează subarahnoidian, putând fi folosite în tratamentul meningitelor purulente cu coci Gram pozitivi și negativi și cu bacili Gram negativi (Cefotaxime – în doze mari, Ceftriaxona, Ceftazidime ș.a.).

CEFOTAXIME (Claforan) este „clasică" sau de extremă stângă, activă pe streptococii din gr. A, B, C, G și pneumococi și moderat pe stafilococi. Nu este activă pe piocianic, iar pe *bacteroides* este slabă, fiind depășită chiar de cefamicinele din generația a II-a. Se administrează la 8–12 ore (beneficiind de acțiunea prelungită a unui metabolit activ – desacetyl-cefotaxima).

CEFTRIAXONA (Rocephine), din aceeași categorie, s-a impus îndeosebi prin acțiunea prelungită în organism, putând fi administrată la interval de 24 de ore. Este cea mai puternică cefalosporină pe *neisserii* și *Haemophilus influenzae* și, penetrând în LCR, devine preparat de elecție în tratamentul meningitelor bacteriene, în special la copii în doze de 50 mg/kg/zi (la adult 1–2 g la 24 (12) ore).

CEFTAZIDIMA (Fortum) s-a impus prin stabilitatea deosebită la cefalosporinaze și prin incapacitatea de a induce apariția acestora. Pe lângă activitatea foarte bună pe piocianic, are și penetrație în LCR la titruri terapeutice. Mai slabă pe stafilococi și pe *bacteroides fragilis.*

CEFOPERAZONA (Cefobid) – la fel de activă pe piocianic, nu penetrează în LCR, dar se concentrează bine biliar. Se administrează la intervale mari, de 12 ore.

MOXALACTAMUL (Latamoxef) este o oxa-cefemă activ pe *bacteroides fragilis* (circa 85% din tulpini), dar mai puțin folosit, din cauza accidentelor hemoragice pe care le provoacă (afectează procesul de hemostază), FLEMOXEF-ul, pe lângă eficiența sa pe *bacteroides,* se dovedește la fel de activ pe clostridii (difficile) și pe stafilococii patogeni, inclusiv meticilino-rezistenți, iar reacțiile adverse sunt mai rare.

Cefalosporinele de generația a IV-a cuprind preparate recente, descoperite după 1990, caracterizate prin activitatea pe unii germeni foarte rezistenți – *Citrobacter* și *Enterobacter cloacae* – și prin rezistența la cefalosporinaze, fiind în același timp neinductoare.

Cuprind: Cefepime;
Cefpiramida;
Cefpirome.

Carbacefemele se deosebesc structural prin înlocuirea unui radical sulfur în poziția 1 cu un C. Comparativ, sunt mai stabile la cefalosporinaze. Preparatul princeps – LORACARBEF – este foarte asemănător Cefaclorului (gen. a II-a), util și în tratamentul infecțiilor urinare, având spectru larg și eliminare exclusiv urinară.

C. Monobactamii posedă un singur inel betalactamic. Primul preparat apărut a fost AZTREONAMUL (1980), în prezent fiind lansate și CARUMONAMUL și TIGEMONAMUL.

Toate penetrează intrabacterian legate de un al treilea tip de proteine PBP-3 și sunt rezistente la toate betalactamazele naturale.

Aztreonamul are un spectru de activitate îngust, de tip streptomicinic (doar pe germeni Gram negativi), fiind inactiv pe cocii Gram pozitivi și pe anaerobi. Timpul de înjumătățire de 2 ore permite administrarea la 8 ore – câte 1 gram – sau la 12 ore – câte 2 grame. Difuzează bine tisular (chiar și în LCR – 25% din titru seric), mai slab în oase, mușchi, miometru și plămâni. Se excretă urinar 60–70% și restul biliar, sub formă activă.

Nu este lipsit de efecte adverse, deși rare (exanteme alergice, neutropenie, anemie, eozinofilie, creșteri moderate ale transaminazelor, greață și vome, alungirea timpului Quick și suprainfecții cu candida sau stafilococi).

Este indicat în tratamentul infecțiilor urinare (chiar în doză unică de 1 gram), genitale, abdomino-pelvine, prostatice, hepato-biliare, osteo-articulare, al septicemiilor și chiar meningitelor.

Recent, în Japonia, au fost lansate SULFAZECIN și IZOSULFAZECIN, cu proprietăți asemănătoare.

D. Tribactamii condensează 3 nuclee; sunt încă în curs de cercetare fiind în laboratoarele italiene, deosebit de promițătoare prin:

- spectrul ultralarg;
- efectul bactericid rapid;
- rezistența la betalactamaze.

II. ANTIBIOTICELE MACROLIDE

Primul antibiotic descoperit în această clasă a fost Eritromicina (1952), prin extracție naturală din *Streptomyces erithreus.*

Toate preparatele descoperite până în prezent au o structură de bază comună, un inel lactonic macrociclic de care se leagă diferite zaharuri:

a. de extracție naturală		***b. de semisinteză***
cu 12 atomi C	Metilmicina	
cu 14 atomi C	Eritromicina	
	Oleandomicina	Trioleandomicina
		Roxitromicina
		Claritromicina
		Dithromicina
		Fluritromicina
cu 15 atomi C		Azytromicina
cu 16 atomic C	Spiramicina	Rokitamicina
	Josamicina	Miokamicina
cu 17 atomic C	Lancacidina	

Toate macrolidele acționează intracelular, blocând sinteza proteinelor bacteriene la nivelul ARN ribozomal 50 S (mai exact blochează procesele de transpeptidare și translocare a aminoacizilor).

Eritromicina este bacteriostatică la doze mici și bactericidă în doze mari, iar alte macrolide sunt bactericide la doze uzuale.

Spectrul de acțiune este – în principal – de tip betalactamic (coci și bacili Gram pozitivi aerobi și anaerobi, coci Gram negativi), și în plus are în vedere:

– stafilococi secretori de penicilinază, meticilino-sensibili, enterococi și pneumococi rezistenți la penicilină;

– bacili Gram negativi: *bordetella pertusis* și *parapertusis* și alți Hemophili (inconstant), *Legionella pneumofila, Campilobacter jejuni* și *Helicobacter pilori* precum și unele pasteurelle;

– bacili Gram negativi anaerobi (in vitro în special pe *bacteroides fragilis);*

– micobacterii netuberculoase *(m. kansasii* și *scrofulaceum);*

– actinomicete *(a. israelli* și *nocardia asteroides* în asociere terapeutică cu ampicilina);

– spirochetacee;

– *vibrio cholerae* (inconstant);

– agenți infecțioși infrabacterieni (mycoplasme, ureaplasme, *chlamydia tracomatis,* TWAR – *chlamydia pneumoniae* – și *rickettsii).*

În mod particular, unele preparate sunt active și pe alți germeni: spiramicina este activă pe toxoplasma gondii, azalidele pe micobacterii atipice intracelulare etc.

Eritromicina este și astăzi cel mai folosit antibiotic din întreaga familie, fiind condiționată pentru administrare orală (propionat, stearat, estolat și ethil-succinat) parenterală (lactobionat și gluceptat) cât și în aplicații locale, topice (unguente și coliruri).

Se administrează la interval de 6–8 ore în doze de 30–50 mg/kg/zi la copii și de 1,6–2,4 g/zi la adult. Are o legare înaltă de proteine (90%) și o difuziune tisulară foarte bună, cu deosebire în plămân, amigdale, sinusuri, ureche medie etc. Se elimină activ prin rinichi (cca. 5% din doza administrată, dar în concentrație de 10–20 de ori mai mare decât serică) și biliar – inactivă mai ales prin N-demetilare a fracțiunii desosamină în ficat.

Absorbția intestinală este mai bună în cazul administrării pe stomacul gol (45 min. înainte de masă).

Indicațiile clinice ale eritromicinei sunt:

– este indicată de elecție în tratamentul anginei difterice și anginelor secundare din mononucleoza infecțioasă, în tratamentul tusei convulsive și în pneumonia cu *legionella pneumofilla;*

– este primă alternativă în cazul infecțiilor cu streptococi beta-hemolitici la pacienții intoleranți la penicilină și în cazul infecțiilor cu infrabacterii intracelulare (*mycoplasme, chlamydii* și *ricketsii),* mai ales la copii și la gravide;

– se recomandă în tratamentul infecțiilor stafilococice ușoare, medii (în sfera ORL, ale gurii-gingivite, radiculite, pulpite) și cutanate;

– se recomandă în profilaxia complicațiilor poststreptococice și al endocarditelor secundare înaintea intervențiilor stomatologice la cardiaci și în chirurgie în asociere cu neomicina, înaintea intervențiilor pe intestin;

– se recomandă în tratamentul de primă intenție (empiric) al infecțiilor respiratorii (bronșite, bronhopneumonii, pneumonii mixte și bacteriene cu germen necunoscut).

Interacțiuni medicamentoase și efecte adverse: eficiența eritromicinei crește în mediu acid; poate spori, la rândul ei, cu risc de efecte de supradozare, acțiunea teofilinei, carbamazepinei, triazolamului, bromocriptinei, digoxinei, warfarinei, ciclosporinei, terfenamidei și extractelor de secară cernută – ergotamină și dihidroergotamină. În toate aceste situații se recomandă scăderea dozelor sau chiar înlocuirea preparatelor cu risc.

Asocierile de antibiotice: eritromicina nu trebuie asociată cu alte antibiotice având același substrat ribozomal de acțiune: macrolide între ele, cu lincosamide și cu cloramfenicol.

Eritromicina este lipsită de toxicitate la dozele uzuale, dar la doze mari (4 g/zi ca în terapia legionelozelor) poate da hipoacuzie reversibilă.

Preparatele orale pot determina:

– intoleranță digestivă (greață. vomă, epigastralgii, balonare);

– erupții cutanate alergice;

– hepatită colestatică (icter febril cu teste de citoliză modificate), mai frecvent după estolat, reversibilă la întreruperea administrării, dar cu reinstalare promptă de reluare, sugerând un mecanism de sensibilizare.

Preparatele parenterale, deși rar folosite, provoacă:

– dureri locale – musculare sau endoflebite;

– efect miokinetic, cu crampe abdominale;

Alte macrolide

ODEANDOMICINA și TRIACETILOLEANDOMICINA (TAO) sunt pe cale de a fi retrase, din cauză că produc hepatite colestatice.

Spiramicina – cu 16 C (Rowamicina) nu este superioară ca activitate intrinsecă, dar este activă, în mod particular, pe toxoplasma gondii și este folosită în tratamentul toxoplasmozei la gravide (3–4 g/zi) și copii (50 mg/kg/zi) timp de 3–4 săptămâni.

JOSAMICINA (16 C) se administrează oral având absorbție maximă în cazul administrării a jeun; are distribuție tisulară foarte bună cu concentrare în parenchime peste titrurile circulante (plămân, amigdale, prostată). Are efect cumulativ – după 48 de ore de tratament se obțin la aceeași doză titruri de 4 ori mai mari decât la prima doză. Penetrează intracelular – în neutrofile monocite și macrofage alveolare – la niveluri de 3–26 de ori mai mari decât extracelular, fapt ce ar explica efectul foarte bun asupra germenilor intracelulari *(chlamydii,* microplasme, *legionella).*

Mai bine tolerată digestiv decât eritromicina, tinde să o înlocuiască în unele țări europene, pentru aceleași indicații și aceleași doze terapeutice (1–2 g/zi la adult, 50 mg/kg/zi la copii).

ROXITHROMYCINA (RULID) este un derivat semisintetic cu 14 C; fiind mai puternică necesită doze mai mici decât eritromicina (câte 150 mg la 12 ore). Se administrează oral și se elimină biliar. Are și o ușoară acțiune anti-toxoplasmă, folosită în asociere cu interferonul gamma.

CLARITROMICINA (ZECLAR) este foarte asemănătoare precedentei ca activitate, biodisponibilitate și toleranță. Se apropie și de azytromicină fiind activă pe micobacterii atipice. Se administrează oral la 12 ore, având o toleranță perfectă la doze de 250–500 mg de 2 ori pe zi (la adult).

AZYTROMYCINA (ZITROMAX) are 15 C; administrată per os, are o foarte bună absorbție și difuziune tisulară, unde prezintă o remanență ce depășește prezența în sânge, fapt ce permite scurtarea curelor de tratament (5 în loc de 7–14 zile și chiar o zi în gonoreea acută). O astfel de cură se începe cu o doză de 500 mg și se continuă cu câte 250 mg la 12 ore. Dă rezultate excelente și în tratamentul de 5 zile al bolii Lyme *(Borelia burgdorferi).*

Este activă pe mycobacteriile atipice intracelulare, mai ales asociată cu rifampicină, chinolene, etambutel, amikacină sau clofazamină și pe o durată indefinită. La bolnavii de SIDA are efect favorabil, ca și în tratamentul criptosporidiozei, iar în asociere cu pirimetamina se folosește în tratamentul toxoplasmozei.

Acești ultimi derivați ai macrolidelor tind să fie clasificați separat, în clasa **Azalidelor.**

III. SINERGISTINELE

Clasă restrânsă, reprezentată de PRISTANAMICINA (Pyostacina), sunt înrudite cu macrolidele și au același spectru, biodisponibilitate și indicații ca și eritromicina. Diferă prin activitatea prelungită în celula bacteriană (efect post-antibiotic de durată). Dozele recomandate sunt de 50 mg/kg/zi pentru infecțiile de severitate medie, până la 100 mg/kg/zi în cele severe, cu administrare la intervale de 8–12 ore. La adult se administrează 2–3 g/zi.

IV. LINCOSAMIDELE

Clasă cu doar două preparate în practică (LINCOMICINA și CLINDAMICINA), ambele având mecanism de acțiune asupra ARN ribozomal 50 S, similar macrolidelor cu blocarea sintezei proteice.

Comparativ cu macrolidele, lincosomidele se caracterizează prin:

- par a fi mai active pe *Bacteroides fragilis* și alți anaerobi;
- sunt mai slabe pe infrabacteriile intracelulare;
- penetrează foarte bine în os și articulații, în plămâni, amigdale, sinusuri și biliar, eliminându-se pe această cale sub formă activă. Nu trec în LCR.

Sunt indicate în tratamentul osteomielitelor și osteoartritelor stafilococice și în infecțiile cu bacili Gram negativi anaerobi – pulmonare sau genito-abdomino-pelvine.

În asociere cu primaquina pot fi folosite în tratamentul pneumocistozei la imunodeprimați (SIDA), iar cu pirimetamina în toxoplasmoze. În profilaxie, sunt folosite înaintea intervențiilor stomatologice la valvulopați.

LINCOMICINA a fost descoperită în 1962 și se poate administra oral și parenteral, în doză de 30–50 mg/kg/zi la copii și 2–3 g/zi la adulți, la interval de 6 ore.

CLINDAMICINA este un derivat de semisinteză al primei, cu activitate mai intensă și toleranță mai bună, ceea ce permite doze mai mici (15–25–40 mg/kg/zi la copii și 0,6–2,4 g/zi la adult). Pentru aceleași indicații clinice, tinde să înlocuiască lincomicina în terapie.

Efectele adverse sunt redutabile:

– în administrare i.v., în doze mari (3–4 g/zi) și administrate rapid, au determinat hipotensiune și chiar stop cardiac (se recomandă doze de maxim 2 g și în ritm lent);

– curele orale prelungite au dus la colite secundare ulcero-membranoase cu *Clostridium difficile;*

– în condiții de subdozare, pot selecta tulpini rezistente de stafilococi patogeni;

– pot determina alergii cutanate, accidente hematologice (neutropenie) și hepatite, reversibile la încetarea tratamentului.

V. ACIDUL FUSIDIC

A fost descoperit și lansat în 1962 sub numele de Fucidin; are o structură asemănătoare cefalosporinelor. Este bacteriostatic la dozele uzuale și bactericid la doze mari, prin blocarea sintezelor proteice la nivelul ARN de transfer. Are un spectru de acțiune particular:

- stafilococii patogeni și *epidermidis*, inclusiv tulpini meticilino-rezistente;
- neisserii;
- corinebacterii;
- anaerobi Gram pozitivi și Gram negativi cu excepția *Fusobacterium.*

În tratament poate fi asociat cu betalactamine sau cu alte antistafilococice; se administrează oral, parenteral și local. În organism se elimină lent (are o semiviață de 14 ore), pătrunzând foarte bine în oase și articulații, rinichi, cord, bronchii și umoarea apoasă; se elimină urinar și biliar, putând fi administrat fără risc în insuficiențele renale.

Indicațiile clinice sunt restânse: infecții stafilococice osteoarticulare și sistemice, mai rar respiratorii sau cutanate. Pentru prevenirea rezistenței, se recomandă administrarea asociată cu alte preparate antistafilococice.

VI. RIFAMICINELE

Primul preparat, izolat în 1957, a fost Rifamycina SV.

Sunt bactericide, prin inhibarea ARN-polimerazei ADN dependente, la doze ce nu afectează celulele gazdă. Preparatul folosit în prezent este un derivat de semisinteză – Rifampicina.

În mod particular, datorită eliminării biliare cu capacitate limitată (cărăuși cu un maxim de transport limitat), depășirea dozei de 10 mg/kg într-o singură priză dezvoltă concentrații serice mult mai mari și prelungite decât administrarea aceleiași doze fracționat. Pe aceasta se bazează și schemele de administrare curent folosite în fiziologie.

RIFAMPICINA se administrează oral (există și forme parenterale) în doză de 10 mg/kg/zi, fără a se depăși 600 mg/zi la adult și nereducându-se în insuficiențe renale; se recomandă precauție în situații de disfuncție hepatică (suferă metabolizarea – este deacetilată în ficat). Se resoarbe bine din intestin însă are o semiviață de 2–5 ore la începutul curei, dar scurtată ulterior prin creșterea cu 40% a ratei de eliminare biliară în următoarele două săptămâni. Penetrează foarte bine pulmonar, hepatobiliar și urinar (cu concentrate peste valoarea titrului circulant),

în seroase, LCR, oase și lapte. Se concentrează foarte bine în abcese, reușind sterilizarea acestora mai repede decât alte antibiotice cu spectru similar – datorită, se pare, din cauza liposolubilității ce-i permite penetrarea în leucocitele microfage.

Spectrul de acțiune este de tip macrolidic:

- stafilococii patogeni – mai slab pe alți coci Gram pozitivi, *neisserii, Haemophilus influenzae;*
- cel mai puternic antibiotic față de *legionella pneumofilla;*
- foarte activă (egalează Vancomicina) față de *Clostridium difficile* (în colitele mucomembranoase post antibiotice).
- este mai slabă pe alți germeni Gram negativi și pe anaerobi;
- demonstrează *in vivo* – și mai ales *in vitro*, la doze mari – acțiune antivirală pe herpes-virusul varicelo-zosterian, fiind lansat de școala franceză în tratamentul Zonei Zoster;
- este un tuberculicid major, activ și pe alte mycobacterii *(m. ulcerans)*, dar la nivel mai slab decât noile rifamicine (Rifabutin etc.);
- este foarte activă pe *chlamydii* și pe fungi în asociere cu Amfotericina B (*histoplasma, aspergillus)* și cu itraconazole *(Criptococcus neoformans).*

Din păcate, nu poate fi folosită în monoterapie, din cauza faptului că selectează rapid rezistență din partea germenilor.

Efectele adverse:

- curele scurte colorează în portocaliu urina, lentilele de contact pot da erupții, sidrom dispeptic, cefalee, toate reversibile la întreruperea curei;
- curele lungi zilnice au determinat efecte cutanate în 5% din cazuri (eritem alergic, eritem fix, rareori forme exfoliative sau buloase) și – mai rar – creșteri asimptomatice ale transaminazelor. Efectul hepatotoxic este însă amplificat în asocierea antituberculoasă cu HIN, dând hepatite medicamentoase la 2–3% din pacienți, mai ales la persoanele alcoolice și subnutrite (izoniazida singură dă accidente hepatotoxice doar la 0,2% dintre cei tratați). Pe lângă hepatite, poate determina uneori icter colestatic prin interferarea metabolismului bilirubinei. Poate determina și accidente renale (nefrită interstițială, glumerulo-nefrită membranoasă, insuficiență renală);
- curele intermitente și prelungite, folosite în tratamentul tuberculozei, determină mai frecvent efecte adverse, prin dozele mari administrate odată (1.200 mg sau mai mult):

– sindrom pseudogripal (febră, mialgii, curbatură, în 20% dintre cazuri), datorat apariției unor anticorpi anti-rifampicină, cu risc de evoluție către glomerulo-nefrite, nefrită interstițială, necroză tubulară, eozinofilie, trombocitopenie, anemie hemolitică și chiar șoc. Rar s-a descris chiar și hemoliză acută masivă cu blocaj renal;

– mai rar, accidente nervoase, colită muco-membranoasă cu *Clostridium difficile* rezistentă la rifa, pancreatite, gastrită hemoragică etc;

– traversează placenta și poate avea efect teratogen.

• acțiuni asupra altor medicamente: reduce biodisponibilitatea și semiviața pentru prednison, digitoxină, chinidină, ketoconazol, sulfoniluree și unele contraceptive.

Invers, nivelul rifampicinei crește în asociere cu cotrimoxazol și scade prin asociere cu ketoconazol.

Indicațiile terapeutice ale rifampicinei:

• în tratamentul tuberculozei pulmonare și extrapulmonare și în tratamentul leprei (în asociere cu alte preparate pentru a preveni apariția rezistenței);

• în tratamentul meningitelor bacteriene netuberculoase (cu *neisserii*, pneumococi, *flavobacterium meningosepticum*, enterococi, stafilococi și *haemophilus);*

• în tratamentul de sterilizare a purtătorilor faringieni de meningococ și stafilococ patogen;

• în infecții stafilococice cutanate, faringiene, osteoarticulare, chiar endocardite și alte localizări, inclusiv pe stafilococi meticilino-rezistenți (asociată vancomicinei) sau toleranți (având CMB de peste 32 de ori mai mare decât CMI, mult deasupra posibilităților terapeutice), tot în asociere cu vancomicina sau cu nafcilina;

• pentru sterilizarea portajului faringian cronic de streptococ betahemolitic (asociată cu Moldamin) și de streptococ grup B (în asociere cu pencilină G);

• în tratamentul legionelozelor (asociat eritromicinei);

• în tratamentul brucelozei (asociată tetraciclinei) și al unor rickettsioze (febra butonoasă și febra Q);

• datorită penetrației intraleucocitare, este folosită în terapia infecțiilor stafilococice din boala granulomatoasă;

• în profilaxia infecției secundare a materialelor prostetice din chirurgia cardiovasculară și de implant, prin impregnarea prealabilă cu rifampicină a materialelor respective;

• în diverse asocieri, în tratamentul leishmaniozei cutanate, în infecții genito-urinare (infecții urinare, prostatice, uretrite, șancroid – produs de *haemophilus ducreii)* în infecții cu anaerobi (*clostridii, bacteroides)* și, rinoscleromei – produsă de *klebsiella rhinoscleromatis.*

Alte rifamicine:

RIFAPENTINA – derivat de semisinteză cu spectru similar rifampicinei, dar cu semiviață mai lungă (16 ore). Pare mai puternică în infecțiile cu mycobacterii *(tuberculosis, leprae, avium intracelulare etc.).*

RIFABUTINA *(ansamycină)* este tot un derivat de semisinteză, cu administrare orală, cu o legare slabă de proteine, dar cu o semiviață lungă (16 ore). Este indicată în tratamentul tuberculozei rezistente la rifampicină, concentrându-se în plămâni de 10 ori titrul sanghin. Nici aceasta nu se administrează în monoterapie.

BEZOXAZINORIFAMPICINELE – grup recent de derivați de semisinteză, deosebit de activi pe mycobacterii (CMI de 64 de ori mai mic decât pentru rifampicină).

RIFAXIMINA este neabsorbabilă din intestin și pare destinată terapiei unor boli digestive (diverticulite, encefalopatie portală – pentru efectul antiamoniacal etc.).

VII. GLICOPEPTIDELE

Cuprind Vancomicina, Teicoplanina, Daptomicina și Ramoplanina.

VANCOMICINA a fost extrasă în 1956 din *Streptomyces orientalis.*

Primul preparat, lansat sub numele de Vancocin, este un extras nepurificat, cca. 30% fiind adaosuri responsabile de unele efecte adverse importante.

Mecanismul de acțiune este asemănător betalactaminelor, inhibând sinteza peretelui celular și în mai mică măsură a ARN – la mai multe niveluri, fapt ce explică lipsa totală de risc de inducere a rezistenței sub tratament. Efectul bactericid este amplificat de un efect postantibiotic (PAE) prelungit, cca. 2 ore după scăderea titrului sub valoarea CMI.

Spectrul antibacterian:

– stafilococul patogen și *epidermidis,* inclusiv tulpinile rezistente la meticilină. Face excepție o specie rară *(Stafilococcus haemolyticus,* coagulazo-negativ, rezistent în 20% din cazuri);

– streptococi de grup B, enterococi, pneumococi – inclusiv tulpinile rezistente la penicilină;

– germeni anaerobi, Gram pozitivi și negativi;

– *listeria monocitogenes.*

Se atrage atenția asupra unor tulpini de enterococ *(faecium, gallinarum, casseliflavus, pedicoccus)* și de leuconostoc, ce pot fi total sau parțial rezistente (obligând la asociere cu aminoglicozide). La fel, sunt rezistente *Bacteroides fragilis,* fungii, mycobacteriile și unii bacili Gram negativi.

Se administrează în perfuzii i.v. lente (cel puțin o oră), din cauza eliberării de histamină la administrările accelerate, cu risc anafilactic și moarte. Se pot administra preventiv antihistaminice.

Nu se absoarbe din intestin, dar poate fi dată oral în terapia colitelor membranoase cu *Clostridium difficile.*

Se elimină urinar, obligând la scăderea dozelor în insuficiența renală.

Din cauza efectelor adverse și a prețului de cost foarte ridicat, este rezervată pentru tratamentul infecțiilor severe cu stafilococi meticilinorezistenți, în cazurile de infecție secundară a protezelor valvulare și supapelor cerebrale, de obicei în asociere cu aminoglicozide sau rifampicină. În meningite sau în terapia infecțiilor cu stafilococ a supapelor cerebrale se administrează direct intratecal având o slabă penetrare în LCR (se introduc 3–5 mg o dată).

Este tot mai des folosită în tratamentul endocarditelor, mai ales cu enterococ rezistent la terapia clasică sau la persoane sensibilizate la betalactamine, la hemodializați (în cazul peritonitelor secundare), la neutropenici etc.

TEICOPLANINA (Teichomicina A) este folosită aproape exclusiv în Europa și de loc în SUA, invers față de vancomicină. Are o structură similară cu aceasta, dar fiind mai lipofilă are o mai bună penetrare tisulară și celulară, un timp de înjumătățire mai lung, cu eliberare înceată în țesuturi. Aceasta face să se poată administra o dată pe zi, la început cu o doză dublă (6 mg/kg/zi) pentru a se continua în zilele următoare cu 3 mg/kg/zi. La copii se poate ajunge la 10 mg/kg/zi, având o toleranță excelentă. Nu este dureroasă i.m., nu produce endoflebite i.v. și nu dă reacții histaminice, fiind foarte bine suportată. Nu dezvoltă rezistență.

VIII. FOSFOMICINA

Este un produs natural, fără nici o înrudire cu alte antibiotice, cu spectru asemănător cefalosporinelor.

Penetrează intrabacterian pe mai multe căi și împiedică sinteza peretelui bacterian fără competiție cu alte preparate, iar rezistența nu este încrucișată.

Spectrul de activitate acoperă stafilococul, pneumococul, meningococul, *Esch. coli, Citrobacter, Salmonella, Klebsiella, Serratia, Proteus* și *Haemophilus* și inconstant *Piocianicul* și *Providencia.*

Rezistă streptococii de grup A, B și D (enterococii), *proteus morganii, acinetobacter* și germenii anaerobi.

În monoterapie dezvoltă rapid rezistență, de aceea se administrează doar asociat altor antibiotice.

Indicații: infecții severe osteoarticulare, meningoencefalite, infecții pulmonare și septicemice cu germeni rezistenți la alte preparate (cazul stafilococilor meticilino-rezistenți), dar în asocieri sinergice (cu betalactamine, aminoglicozide, macrolide, chinolone, polimixine).

Preparatul oral (Monuril) se folosește în tratamentul minut (cu 3 g o dată) al infecțiilor urinare joase, necomplicate. Parenteral, se administrează 12–16 g/zi la adult (200 mg/kg/zi), în perfuzii la interval de 6 ore, lente, în ritmul de 1 g/oră, în ultima parte a perfuziei introducându-se și preparatul asociat. Difuzează bine în țesuturi și are eliminare lentă; deși traversează placenta nu are efect teratogen.

IX. AMINOGLICOZIDELE

Sunt un grup de antibiotice naturale și de semisinteză, având numeroase trăsături comune (mecanism de acțiune, spectru de activitate, difuziune și efecte adverse), ceea ce face să fie considerate un grup omogen.

Primul preparat cunoscut a fost Streptomicina (1944), pentru ca între 1949 și 1956 să fie descoperită o întreagă familie de antibiotice foarte apropiate (Neomicina A și C, Paromomicina – lansată sub numele de Aminosidină, Framicetina sau Neomicina B, Monomicina și Micerina). Până în prezent au mai fost introduse preparate cu activitate antibacteriană superioare, cu toleranță îmbunătățită și cu riscuri scăzute de efecte adverse (**tabelul nr. 6**).

Mecanismul de acțiune comportă mai multe niveluri de atac:

- permeabilizarea electrostatică a membranei;
- fixarea rapidă și ireversibilă în citoplasmă, având drept consecință concentrarea intrabacteriană a antibioticului mult peste nivelul extracelular;
- acționează la nivelul ARN ribozomal 30 S, blocînd sinteza proteinelor. Aceasta se realizează prin două reacții – una rapidă și energică (care omoară majoritatea bacteriilor) și una lentă.

Prin aceasta se explică efectul bactericid chiar și asupra germenilor care nu se află în înmulțire logaritmică.

Tabelul nr. 6 – Aminoglicozidele și anul descoperirii lor

1944	–	Streptomicina
1949	–	Neomicina
1957	–	Kanamicina
1959	–	Paromomicina
1962	–	Spectinomicina
1963	–	Gentamicina
1968	–	Tobramicina
1970	–	Sisomicina (dehidro-analog al gentamicinei)
1971	–	Dibekacina (derivat semisintetic din kanamicina B)
1972	–	Amikacina (derivat semisintetic de kanamicină A)
1975	–	Netilmicina (derivat semisintetic de sisomicină)
1978	–	Isepamicina (derivat semisintetic de gentamicină B)
	–	5-Episisomicina
	–	Sagamicina

Farmacocinetică și biodisponibilitate

În condiții normale, aminoglicozidele nu se absorb în intestin – (dar în cazuri de hipermeabilizare inflamatorie a mucoasei se acceptă posibilitatea unei resorbții parțiale, cu risc toxic). Administrarea orală este excepțională terapeutic, dar și pe cale de abandonare ca metodă profilactică preoperatorie (cazul Neomicinei).

În administrarea parenterală – i.m. sau i.v. ca și după administrarea locală în seroase, se absorb rapid, cu o concentație maximă serică la 30–90 min. O cotă ridicată de absorbție se semnalează și în aplicările locale pe arsuri sau plăgi cu suprafață mare. Nu se recomandă în instilații peritoneale, din cauza riscului de blocadă neuromusculară.

Legarea de proteinele plasmatice este slabă, difuzând rapid în țesuturi; nefiind liposolubile, nu traversează membranele biologice, cu excepția glomerulului renal și al celulelor urechii interne (atât organul lui Corti, cât și Scarpa). Celulele tubulare proximale concentrează aminoglicozidele, realizând urinar titruri superioare celui plasmatic.

Difuzează inegal în paranchime: slab respirator, de loc în LCR, slab biliar (cca. 30%), mai bine în sinovială (60–80%), dar nu și în os.

Se elimină urinar, cca. 90% din doză în următoarele 24 de ore, restul lent, timp de 2–3 săptămâni după încetarea tratamentului.

Cu excepția Spectinomicinei, toate celelalte aminoglicozide au trei tipuri de toxicitate:

– ototoxicitate;
– nefrotoxicitate;
– blocadă neuro-musculară.

Ototoxicitatea este frecventă (cca. 62%), dar clinic se manifestă doar în 3–14% dintre cazurile tratate; survine cu întârziere, de obicei după încetarea tratamentului, și este ireversibilă. Aminoglicozidele se comportă inegal, cea mai ototoxică dovedindu-se Neomicina, urmată de Gentamicină, Tobramicină, Amikacină, Streptomicină și Netilmicină. S-au descris ca factori favorizanți:

- asocierea diureticelor de ansă;
- asocierea vancomicinei;
- mediul zgomotos;
- ritmul de administrare – aceeași cantitate poate fi mai toxică dacă este administrată o dată la 24 de ore decât fracționat;
- insuficiența renală: dacă nu se găsesc soluții terapeutice alternative, netoxice, administrarea aminoglicozidelor trebuie să fie dozată în funcție de clearence-ul la creatinină (calculat după formula lui Cockroft și Gault) și cu ajutorul unor nomograme care stabilesc doza maximă și ritmul de administrare, fără risc toxic pentru bolnav.

Formula Cockroft este:

$$\text{Clearence (ml/min)} = \frac{(140 - \text{vârsta/ani}) \times \text{greutatea/kg}}{72 \times \text{creatinina serică (mg/l)}}$$

** la femei se mai înmulțește rezultatul cu 0,85*

Ototoxicitatea poate afecta auzul, echilibrul sau ambele; survine de obicei brusc, fără semne premonitorii (foarte rar un „tinitus" – o senzație de presiune în zilele premergătoare), uni sau bilateral. Poate fi prevenită prin evitarea dozelor cumulative mari (curelor prelungite). Aceasta a impus o marjă de siguranță, pragul toxic fiind în jurul a 10 g Neomicină, 16 g Kanamicină, 60 g Streptomicină (fără a lua în calcul stările de sensibilitate exagerată).

Măsura cea mai sigură este monitorizarea periodică, pe toată durata tratamentului, a funcției renale și prin audiometrie și examen neurologic.

Nefrotoxicitatea survine cu o incidență care variază de la 0 la 51%, cu o medie de 5–25%. Cel mai frecvent se manifestă ca o creștere a creatininei cu păstrarea diurezei, rareori evoluând către oligoanurie. Apare precoce în cursul tratamentului și este în mare parte reversibilă prin scăderea dozelor sau întreruperea administrării. Mecanismul este complex, primele apărând leziunile tubulare și apoi cele glomerulare.

Și în aceste cazuri se acceptă intervenția unor factori de risc auxiliari:

a. din partea bolnavului: hipotensiune, hipovolemie, disfuncție hepatică concomitentă, boli renale în antecendente, vârstă avansată;

b. medicamentoși: terapie recentă cu aminoglicozide; doze prea mari; curele peste trei zile; preparat greșit ales (toxicitate mare); intervale prea mici între administrări.

c. asocieri medicamentoase cu risc – cu Vancomicină, Amfotericină B, Clindamicină, Piperacilină, cefalosporine, diuretice de ansă (Furosemid), substanțe de contrat i.v. și cu Foscarnet.

Tendința actuală este ca administrarea să se facă la 12–24 de ore.

Tabelul nr. 7 – Nomogramele recomandate pentru calculul dozelor și intervalelor de administrare a aminoglicozidelor

Preparatul	Doza normală	Doza de menținere la clearence			
		80–90%	50–80%	10–50%	sub 10%
Gentamicina	1,7 mg/kg la 8 ore	12	12–24	24–48	18–72 ore
Tobramicina	idem	id	id	id	id
Netilmicina	2 mg/kg la 8 ore	id	id	id	id
Amikacina	7,5 mg/kg la 12 ore	id	id	id	id

Deși rară, **blocada neuromusculară** este severă (cu potențial letal). A fost descrisă după administrarea de Neomicină, Streptomicină, Kanamicină, Tobramicină, Gentamicină, Amikacină și Netilmicină, în ordine descrescândă a incidenței. Riscul este mai mare la pacienții cu boli sau tratamente ce afectează transmisia neuromusculară, ca și în situațiile de creștere rapidă a titrului seric al preparatului.

Se manifestă prin hipotonie ventilatorie, paralizii flasce și midriază, slăbirea până la abolire a reflexelor osteotendinoase. Accidentul poate surveni indiferent de calea de administrare. Poate fi tratat imediat prin administrarea de calciu gluconic i.v. (știind că mecanismul blocării constă în inhibarea de către preparat a eliminării de calciu, fie presinaptic – Neomicina, fie post-sinaptic – Netilmicina, Streptomicina, Ca^{H} fiind indispensabil acetil-colinei pentru transmiterea influxului nervos).

Alte efecte adverse – endoflebite și, rareori, reacții de sensibilizare cutanate.

Spectrul antibacterian al aminoglicozidelor este de tip îngust aproape exclusiv pe bacili și coci Gram negativi cu unele mici excepții ce apar la anumite preparate. **(Tabelul nr. 8)**

Tabelul nr. 8 – Spectrul antibacterian al aminoglicozidelor

Germenul	Streptomicina	Kanamicina	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Netilmicina	Spectnomicina
Esch. coli	0	+	+	+	+	+	0
Proteus mirabilis	0	+	+	+	+	+	0
Klebsiella	0	+	+	+	+	+	0
Enterobacter	0	+	+	+	+	+	0
Morganella	0	+	+	+	+	+	0
Citrobacter	0	0	+	+	+	+	0
Serratia	0	+	+	+	+	+	0
Salmonella	0	0	0	0	0	0	0
Providencia	0	0	+	+	+	+	0
Aeromonas	0	0	+	+	+	+	0
Acinetobacter	0	0	0	+	0	0	0
Pseudomonas aerugin.	0	0	+	+	+	+	0
Pseudomonas cepacia	0	0	0	0	0	0	0
Xantomonas maltofila	0	0	0	0	0	0	0
Neisseria gonoreae	0	±	0	0	0	0	+
Haemophilus infl.	0	+	+	+	+	+	0
Yersinia pestis	0	0	+	0	0	0	0
Francisella tularensis	0	+	+	0	0	0	0
Pneumococ	0	0	0	0	0	0	0
Stafilococ auriu	0	+	+	+	+	+	0
Stafilococ meti-reziste	0	0	0	0	0	0	0
Bacil Koch	+	0	0	0	+	0	0
Mycobacterii atipice	0	0	0	+	0	0	0
Bacteroides	0	0	0	0	0	0	0

Efectul *in vivo* depășește în intensitate pe cel *in vitro* (CMI), datorită unui efect postantibiotic prelungit, demonstrat pe majoritatea enterobacteriaceelor (PAE este starea de inhibiție a creșterii culturii de germeni în urma expunerii la doze mici sau după un contact scurt cu un antibiotic). Prezența acestui efect este încă un argument în favoarea administrării aminoglicozidelor la intervale mai mari, chiar o dată pe zi.

STREPTOMICINA este primul reprezentant descoperit în această clasă (1944); se administrează în doze de 15 mg/kg/zi la copii, iar la adulți de 1 g/zi, în două prize la 12 ore (curele scurte) și la 24 ore în curele lungi. Dezvoltând rapid rezistență, folosirea sa este restrânsă în prezent doar în situațiile de:

– tratament al brucelozei (în asociere);

– tratament al ciumei și leprei (în asociere);

– tratament al tuberculozei – de orice fel (în asociere);

– tratament al endocarditelor secundare cu enterococ (rar) și streptococ *viridans*, asociată cu o penicilină.

Este de reținut faptul că în nici o situație nu este administrată în monoterapie. Traversează placenta cu efect teratogen, fiind interzisă la gravide.

NEOMICINA și familia ei – Paromomicina, Framicetina, Monomicina și Micerina – fiind foarte toxice, mai sunt folosite doar în aplicații locale (unguente și creme antistafilococice, colire, instilații pentru spălături veziculare) sau per os, pentru sterilizarea intestinului, preoperator sau antiamoniacal la cirotici – utilizare combătută din cauza efectului de blocare neuromusculară.

KANAMICINA este încă mult folosită pe cale generală, în cure scurte (7–14 zile) în doze de 15 mg/kg/zi, nu mai mult de 1 g/zi la adulți, în două prize la 12 ore, în tratamentul unor infecții acute respiratorii, urinare și rareori generale; rezultate excelente sunt semnalate în tratamentul supurațiilor pulmonare, în asociere cu penicilina. Deși activă puțin și pe bK, a fost folosită și în terapia tuberculozei cu germeni rezistenți la terapia uzuală.

AMIKACINA – derivat de semisinteză a kanamicinei – are un spectru antibacterian mai larg (asemănător cu cel al gentamicinei) și o toxicitate mai mică. Este mult folosită ca înlocuitor al gentamicinei în infecții rezistente la aceasta (nu are rezistență încrucișată cu gentamicina !). Doza este de 15 mg/kg/zi, respectiv 1 g/zi la adulți.

DIBEKACINA și HABEKACINA (descoperite în 1982) seamănă cu Amikacina, derivând tot din Kanamicină. Mai puțin folosite par a fi superioare acestora, atât prin spectrul mai larg, cât și prin toleranță (de cca. 10 ori mai puțin toxice decât gentamicina). Sunt destinate tratamentelor prelungite în infecții sistemice (endocardite și septicemii) în doze mai mici – jumătatea celor de Kanamicină (8–10 mg/zi).

GENTAMICINA este cel mai valoros și mai folosit dintre aminoglicozidele naturale; dacă nu se depășește doza limită de 5–6 mg/kg/zi, poate fi folosită fără risc de efecte adverse în cure de 30–60 zile.

Este rareori folosită în monoterapie (infecții urinare) și frecvent asociată cu betalactamine, Vancomicină etc., în infecții severe, sistemice cu stafilococi, bacili Gram negativi etc. În sectoarele în care nu penetrează în mod natural, este activă prin introducere directă (cazul perlelor de Gentamicină cu care se plombează cavitățile osoase, abcesele Brodie, osteomielitele cronice etc).

Derivatele sale de semisinteză (Tobramicina, Sisomicina, Episisomicina, Sagamicina și Netilmicina) păstrează trăsăturile generale ca spectru și indicații, dar au o toleranță superioară.

Dezavantajele și limitele aminoglicozidelor.

• nu pot fi administrate la gravide și la orbi (riscul de a pierde un al doilea simț de orientare, esențial lor, este prea mare), ca și la vârste extreme (nou-născuți și vârstnici);

• necesită precauții deosebite de monitorizare la pacienții cu disfuncții organice (circulatorii, excretorii etc.);

• nu pot fi administrate oral;
• nu penetrează natural în sectoare importante (subarachnoidian, os, articulații și hepatobiliar);
• interferențe medicamentoase (nu trebuiesc asociate miorelaxantelor, curarizantelor, diureticelor de ansă și unor antibiotice – Vancomicina – care sporesc riscul toxic).

X. ANTIBIOTICELE POLIPEPTIDE

Sunt antibiotice de extracție naturală din bacterii din genul Bacillus: Polimixinele B și E, Bacitracina și Tirotricina. Toate au molecule mari și nu penetrează cu ușurință prin membranele biologice.

Polimixinele sunt decapeptide ciclice pe care sunt grefate amine primare:

– bactericide, deși puțin folosite deoarece:

– în administrare orală nu se absorb din intestin, având doar acțiune locală;

– administrate parenteral, demonstrează – ca și aminoglicozidele toxicitate renală (mai ales tubulară) și nervoasă (parestezii, dezorientare temporospațială, stare de confuzie, blocadă neuromusculară, neurotoxicitate în administrare directă i. – rahidiană etc.); toxicitatea este proporțională cu doza, pragul terapeutic fiind foarte apropiat de cel toxic. Riscul apare și în cazul aplicațiilor locale (după aplicări cutanate extinse au apărut alergii, afectare acustico-vestibulară după instilații auriculare pe timpan perforat sau oculare); au spectru antibacterian îngust, exclusiv pe bacilii Gram negativi *(Esch. coli, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella, Shigella, Haemophilus, Bordetella pertusis, Pasteurelle, Acinetobacter, Citrobacter, Pseudomonas aeruginosa* etc.). Nu sunt active pe coci, pe germenii anaerobi, pe *Proteus, Providencia și Serratia.*

După folosire prelungită, pot induce rezistență netransmisibilă, dar încrucișată pe ambele polimixine.

COLIMICINA (Polimixina E, Colistina) este cea mai puțin toxică.

Se administrează oral, pentru efectul pe tubul digestiv, în doze de 250.000 u/kg/zi în cure scurte – în afecțiunile diareice acute. La sugarul alimentat natural, nu induce dismicrobism intestinal. La adulți și copii mari dozele sunt mai mici (100.000–150.000 u/kg/zi) utilizându-se pentru infecții intestinale acute neinvazive cu germeni sensibili, profilactic pentru sterilizarea colonului preoperator și în comele hepatice.

În administrare parenterală este indicată în infecțiile urinare, genitale și sistemice – chiar și în meningite, prin asociere și administrare intratecală. Local, se aplică în creme sau instilații (oculare, otice și cutanate). Doza pentru administrarea parenterală este de maxim 50.000 u/kg/zi (sau mai mică la bolnavii renali).

POLIMIXINA B, fiind mai toxică, este mai puțin folosită, și numai ca alternativă de excepție în terapia unor infecții severe cu germeni rezistenți la alte preparate.

BACITRACINA a fost extrasă natural din *bacilus subtilis,* în 1945. Deosebit de toxică, este folosită numai **local** (creme, unguente, instilații în cavități purulente, 25.000 u/25 ml ser fiziologic).

Este activă pe unii coci Gram pozitivi (stafilococul patogen), coci Gram negativi și bacili Gram negativi, dar nu este activă pe anaerobi.

TIROTRICINA (1939) este activă doar pe germeni Gram pozitivi și fiind deosebit de toxică, poate fi folosită doar în aplicații locale, externe.

XI. CLORAMFENICOL

Descoperit în 1949 prin extracție naturală din *Streptomycos venezuelae,* astăzi este sintetizat integral.

Ca mecanism de acțiune, penetrează activ intrabacterian și se fixează pe ribozomi între componentele 70 S și 50 S, cu blocarea consecutivă a sintezei proteice. Considerat cu efect bacteriostatic la doze uzuale, s-a văzut că poate fi bactericid la doze mari sau la anumiți germeni din etiologia meningitelor *(Haemophillus influenzae, Streptococus penumoniae, Neisseria meningitidis* etc.).

Penetrează foarte bine în celula umană, dar aceasta nu posedă ARN ribozomal 70 S decât în mică măsură, la nivelul mitocondriilor (ribozomii umani au ARN 80 S). Blocarea mitocondriilor poate apărea totuși, ca efect advers deosebit de periculos, în sindromul cenușiu al sugarilor, ca și în cazul depresiei prin supradozare a hematopoiezei.

Spectrul antibacterian este larg, acoperind cea mai mare parte a germenilor aerobi și anaerobi, ca și a infrabacteriilor intracelulare, dar cu diferențe importante de sensibilitate între tulpini.

Este foarte activ pe streptococii din grupa A, B și viridans, pneumococi, genococi, meningococi, *Bacillus subtilis, Corynebacterii, Erisipelothrix, Listeria, Salmonella, Shigella, Brucella, Pasteurella, Haemophilus, Campilobacter, Vibrio,* anaerobii pozitivi și negativi, ricketsii, mycoplasme chlamydii și spirochetacee.

Are activitate variabilă pe stafilococi patogeni meticilino-sensibili, pe enterococi, Esch. coli, Bordetella pertusis, Klesiella și Proteus.

Nu este activ pe Pseudomonas, Serratia, Providencia și Acinetobacter.

Dezvoltă frecvent și rapid rezistență de tip transmisibil (prin episomi), ceea ce explică variațiile mari de sensibilitate de la o tulpină la alta. Rezistența este de două forme:

– netransmisibilă – prin pierderea permeabilității membranei;

– transmisibilă – prin elaborarea unei enzime inhibitoare (acetil-transferaza, ce formează un derivat inactiv diacetilat de cloramfenicol). Acest tip de rezistență afectează concomitent mai multe antibiotice.

Farmacocinetică

Se administrează oral și parenteral.

În forma orală este absorbit rapid și aproape total, realizând un maxim seric în 30–60 min. Siropul pentru copii (palmitat de cloramfenicol) necesită întâi o hidrolizare în intestin pentru a putea fi absorbit, cu

aceeași concentrație serică. Sub formă de ester (succinat de cloramfenicol) este administrat parenteral, cu activare după resorbție (hidrolizare) și cu niveluri inferioare – doar 70% din nivelul aceleiași doze administrate oral. Administrarea la intervale mai mici de 12 ore are efect cumulativ, dând niveluri superioare.

Prin molecula mică, prin legarea slabă de proteinele plasmatice și prin liposolubilitatea mare, cloramfenicolul penetrează foarte bine membranele biologice, are concentrații foarte bune în LCR și encefal, seroase, sinoviale, umoarea apoaspă, lapte, transplacentar și hepatobiliar. În urină apare inactiv cam 90% și activ doar 5–10%. Rata de înjumătățire este mare, de 3–4,5 ore, fiind inactivat în ficat prin glicuronoconjugare; la bolnavii cu icter sau insuficiență hepatică se recomandă scăderea importantă a dozelor, existând riscul acumulării formei active – nivelul activ trebuie să se mențină între 10 și 30 μg/ml.

Toxicitate

Cele mai multe efecte adverse afectează măduva hematopoietică:

a. cea mai frecventă formă survine precoce, în timpul administrării dozelor prea mari (peste 3 g/zi la adult) sau în caz de glicuronoconjugare deficitară. Se manifestă prin anemie, reticulopenie, trombopenie, leucopenie etc., dar cu sideremie crescută și capacitate mică de captare a Fe – semn de supresie medulară. Efectul este reversibil prin întreruperea tratamentului;

b. anemie hemolitică prin deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (forma mediteraneană), reversibilă de asemenea;

c. anemie aplastică, ireversibilă și fatală, ce survine indiferent de doză sau durata administrării, după un interval aparent liber de 4–8 săptămâni după încetarea administrării. Are o incidență scăzută (2/100.000 tratați), aparent mai des după tratamentele orale, și o patogenie încă obscură; se presupune un mecanism de tip idiosinerazic, dar nu se poate exclude rolul unor derivați toxici de tipul dehidrocloramfenicolului, care apar sub acțiunea florei intestinale sau după absorbție în organism. Circa 20% din cazuri au apărut precoce, chiar sub tratament; nu se știe dacă poate fi prevenită, dar se recomandă cercetarea periodică a hemogramei (1–2 ori/săptămână și părăsirea promptă a terapiei la cel mai mic deficit;

d. statistic, apare o corelație îngrijorătoare între cazurile de leucopenie acută la copii și tratamentele cu cloramfenicol mai lungi de 10 zile în antecedente;

e. sindromul cenușiu (Baby-grey sindrom) survine la sugarii imaturi tratați cu cloramfenicol în **doze corecte,** datorită imaturității – și deci insuficienței glicuronoconjugării hepatice, antibioticul acumulându-se activ în sânge și intracelular, cu afectarea ARN 70 S de la nivelul mitocondriilor, cu blocarea proceselor de fosforilare exudativă și de respirație celulară. Clinic, se manifestă prin detresă respiratorie și

insuficiență acută de miocard – cu cianoză, flacciditate, distensie abdominală, vomismente, colaps și moarte. Se încearcă tratamente eroice de extragere a cloramfenicolului circulant cu rezultate minime (exsanghinotransfuzie, hemodializă).

Sindromul a fost descris și la copiii mari și la adulți prin supradozare;

f. nevrita optică a fost descrisă după tratamente prelungite; de obicei este reversibilă, dar poate duce și la pierderea vederii;

g. alte manifestări neurologice, foarte rare, aparent corelate cu doza și reversibile după tratament: oftalmoplegie, nevrite periferice, depresie, cefalee persistentă, stări confuzive;

h. manifestări dispeptice minore: greață și vomă, diaree, glosită micotică, sângerări gingivale prin carență secundară de vit. K, după tratamente prelungite;

i. efectul Herxheimer – în febră tifoidă, bruceloză, lues – prin eliberare bruscă și în cantitate mare de endotoxine prin liză bacteriană, obligă la inițierea terapiei cu doze mai mici pentru primele 24–48 de ore.

Interacțiuni medicamentoase cu risc toxic:

– cloramfenicolul prelungește timpul de înjumătățire pentru ciclofosfamidă, fenitoină, warfarină, tolbutamidă și clorpropamidă, obligând la scăderea dozelor acestora;

– întârzie efectul antianemic al terapiei cu Fe, acid folic și vitamina B_{12} prin depresie medulară;

– rifampicina, fenitoina și phenobarbitalul accelerează inactivitatea și eliminarea cloramfenicolului prin inducție enzimatică microzomală;

– antagonism antibacterian în asocierile cu alte antibiotice:

• cu preparate bactericide (betalactamine, cefalosporine, aminoglicozide);

• cu preparate care acționează, ca și cloramfenicolul, asupra blocării sintezei proteinelor la nivel ribozomal (macrolide, lincomicină etc.).

Posologie și indicații clinice

Doza uzuală este 25–50 mg/kg/zi, ceva mai mare în administrările parenterale. Ca precauție elementară, se recomandă cunoașterea prealabilă a hemogramei și a stării funcționale hepatice.

Se recomandă de elecție în febra tifoidă.

Ca primă acțiune terapeutică, este indicat în menigitele purulente cu *haemophilus* și pneumococice, chiar și meningococice la persoanele sensibilizate la penicilină, ca și în tratamentul abceselor cerebrale.

Este folosit în tratamentul infecțiilor cu infrabacterii intracelulare (chlamydii), cu anaerobi, vibrioni și mai rar în bruceloză și melioidoză.

În clinică mai este folosit în tratamentul unor infecții digestive (salmoneloze, shigelloze etc.), respiratorii (pneumonii cu bacili Gram negativi, supurații pulmonare etc.) și meningocerebrale otogene, ca și în afecțiuni sistemice, mai ales cu poartă de intrare genitală.

Este contraindicat în cazuri de:

• alergie medicamentoasă;

• afecțiuni hematopoietice în antecedente;

• sugarii sub 6 luni, mai ales prematuri.

TIAMFENICOLUL este un analog al cloramfenicolului, obținut prin înlocuirea unei grupări nitro din nucleul benzenic cu un metil-sulfonil.

Deși foarte asemănător cloramfenicolului, are două mari avantaje:

– o penetrare hepatobiliară superioară, pretându-se la tratamentul unor afecțiuni biliare și în febra tifoidă – prevenind portajul biliar de convalescență;

– toxicitate mult mai mică – nu s-au raportat cazuri de anemie apastică după tiamfenicol.

XII. TETRACICLINELE

Ca și cloramfenicolul, sunt categorisite ca antibiotice cu spectru larg.

Clortetraciclina a fost descoperită prima (1949), apoi Oxitetraciclina (1950) și Tetraciclina (1953) prin dehalogenarea catalitică a clortetraciclinei. Formele cu acțiune prelungită au fost realizate prin semisinteză în 1966 (Doxiciclina) și în 1967 (Minociclina).

Au în structură patru inele reunite.

În prezent, pe lângă preparatele cu acțiune rapidă, orale (Tetraciclina) și parenterale (Rolitetraciclina), sunt în uz preparate cu acțiune intermediar-prelungită (Demeclociclina și Metaciclina) și cu acțiune prelungită (Doxiciclina și Minociclina).

Mecanismul de acțiune – tetraciclinele penetrează intrabacterian și se leagă reversibil de ARN ribozomal 30 S, blocând sinteza lanțurilor polipeptidice, cu efect bacteriostatic.

Există unele mici diferențe privind intensitatea activității antibacteriene: cea mai activă este Minociclina, urmată de Doxiciclină, iar cea mai slabă este Clortetraciclina (folosită încă doar local). Oxitetraciclina și Tetraciclina, deși relativ mai slabe, sunt folosite pentru că realizează niveluri înalte în organism.

Spectrul de activitate este larg, similar cloramfenicolului: coci Gram pozitivi și negativi, bacili Gram pozitivi și negativi, aerobi și anaerobi, infrabacterii intracelulare, spirochetacee, vibrioni, actinomicete și unele protozoare *(Entamoeba histolitica* și *Plasmodium)*.

Activitatea antibacteriană este de intensitate inegală de la o tulpină la alta, din cauza rezistențelor dobândite în timp atât prin abuz terapeutic, cât și ca urmare a folosirii lor în doze sau scopuri neterapeutice (ca factor trofic în hrana unor animale supuse unui regim de îngrășare exagerată).

Rezistența apare cel mai des prin împiedicarea acumulării intracelulare a antibioticului și mult mai rar prin inactivarea chimică sau biologică a lui. Rezistența este transmisibilă plasmidic și obligă la verificarea in vitro a sensibilității reale a germenului înaintea deciziei terapeutice.

Farmacocinetică

Dozele terapeutice variază cu preparatul. Pentru preparatele cu acțiune rapidă se administrează 25–50 mg/kg/zi, iar pentru cele cu acțiune prelungită 100–200 mg/zi într-o singură priză – în cazul Doxiciclinei și 250 mg/zi în două prize – în cazul Metaciclinei.

Calea de administrare este orală, cu absorbție bună (până la 95%) și rapidă (maxim la 1–3 ore după administrare). Nivelurile cele mai bune se obțin după preparatele cu efect rapid și cele mai mici după preparatele depozit.

Difuzează foarte bine tisular (pulmonar, urogenital, hepatobiliar, digestiv, piele și țesuturi); la nivel terapeutic nu penetrează în LCR, oase și articulații.

Se elimină urinar circa 70%, realizând niveluri active de zece ori mai mari decât cele serice, iar restul de 30% se elimină bilio-digestiv.

Toxicitate

Cu excepția Doxiciclinei – care are cea mai mare rată de eliminare biliară, în măsură să compenseze deficitul de eliminare urinară – ***tetraciclinele trebuie evitate*** în cazurile de insuficiență renală, din cauza efectelor cumulative.

Efectele adverse sunt prin sensibilizare și prin toxicitate directă. Dintre cele prin sensibilizare menționăm:

– anafilaxia (până la șoc), purpura reumatoidă și pericardita;

– eriteme medicamentoase, polimorfe sau fixe, urticarie și edeme alergice încrucișate pentru întreaga clasă;

– foto-sensibilizare, cel mai mult la Demeclociclină și Metaciclină, dar posibil după toate.

Efecte toxice directe:

– depunerea cu colorarea în galben brun a dinților la copii, afectând dentiția definitivă (risc în perioda prenatală și până la 8–10 ani de viață). Riscul este mai mic la Doxiciclină;

– hiperazotemie extrarenală asociată unui efect antianabolic, mai ales când se asociază diuretice – risc mai mare la Doxiciclină;

– hematologice: anemie hemolitică, trombopenie, neutropenie cu eozinofilie;

– digestive: ulcerații esofagiene, grețuri și vome, epigastralgii și diaree (prin dismicrobism intestinal, mai rar în cazul Descociclinei);

– hepatice – prin supradozare sau la pacienți cu insuficiențe excretorii (se produce o depunere grăsoasă hepatocelulară, deseori letală). Gravidele par a fi cel mai frecvent afectate în acest fel;

– renale:
- agravează insuficența preexistentă;
- Demeclociclina induce diabet insipid renal;
- fals sindrom Fanconi, reversibil prin încetarea tratamentului.

– nervoase: un sindrom moderat de hipertensiune intracraniană, iar la femei, Minociclina poate da vertij;

– selectarea de tulpini patogene rezistente după tratamente orale, cu enterocolite secundare, mai rar candidoze orofaringiene și genitale.

Interacțiuni medicamentoase

Se semnalează tendința generală de a se înlocui preparatele cu acțiune scurtă și eliminare rapidă cu preparatele depozit, mai ales Doxiciclina, datorită toleranței mai bune și comodități de administrare. Ea este

metabolizată hepatic mai rapid, prin inducție enzimatică, la alcoolici și în cazul asocierii de carbamazepină, difenil-hidantoină și barbiturice.

Absorbția preparatelor orale scade prin asocierea alimentelor, preparatelor antiacide (lapte, natriu bicarbonic, preparate cu Ca, Mg și Al) sau a Fe; mai slab, și la asocirea Cimetidinei.

Indicații clinice: pentru spectrul larg sunt folosite în tratamentul infecțiilor acute respiratorii, ORL, stomatologice, ale pielii (acnee vulgară) și țesuturilor moi, digestive (diareea călătorilor și alte afecțiuni acute, dizenterie, holeră), urogenitale (uretrite, limfogranulomatoză benignă, anexite și chiar cu spirochete, ca alternativă la penicilină etc.).

Ca indicație de elecție sunt folosite în tratamentul rickettsiozelor, afecțiunilor produse de mycoplasme, în bruceloză, tularemie, ciumă și alte pastereureloze.

Profilactic, sunt indicate în pregătirea intervențiilor pe colon (ca atare sau asociate cu Neomicină), în chimioprofilaxia holerei și a infecțiilor menigococice (Minociclina).

XIII. SULFAMIDELE

Primul preparat, Prontozilul, a fost introdus prin anii 1930 de către Școala de chimiști germani; în realitate, era un precursor ce elibera substanța activă, sulfamida – în organism. Sulfamidele au fost folosite prima dată în 1935.

Sunt preparate bacteriostatice, acționând competitiv, datorită analogiei structurale cu acidul para-amino-benzoic, în sinteza acidului folic.

În prezent, sulfamidele sunt folosite mai puțin, doar prin câteva reprezentante speciale:

A. Sulfamidele cu acțiune sistemică, cu durată de acțiune:

- rapidă (administrare la 6 ore) – Sulfizoxazolul
  – Sulfacetamida
- medie (administrare la 12 ore) – Sulfafenazolul
  – Sulfametoxazolul
  – Sulfamoxolul
  – Sulfadiazina
  – Sulfamerazina
- lungă (administrare la 24 de ore) – Sulfadimetoxina
  – Sulfametoxipiridazina
  – Sulfametoxidiazina
- ultralentă (administrate 1/săptămână) – Sulfadoxina
  – Sulfametoxipirazina

B. Sulfamide neresorbabile, cu acțiune intestinală:

– Ftalilsulfatiazolul, Azosulfidina (Salazopirina) și Formosulfatiazolul

C. Sulfamide de uz local – Mafenid
– Sulfatolamida

D. Sulfamide asociate

- pentru uz local – unguente și coliruri cu sulfacetamidă, creme și ovule, Silver-sulfadiazina (ionii de Ag având activitate antibacteriană în plăgi)
- pentru uz instestinal – Plurisulfan
  – Trisulfamidă
- pentru uz sistemic:
  – în infecții urinare: cu Phenazopiridină (Azo-gantrisin, Azo-gantanol, Azo-urizole, și Microsul – A. În triplă asociere Sulfizoxazole + Sulfametazol + Fenazopiridină = Suladyne.
  Urobiotic = Phenazopiridină + Sulfametizol + Tetraciclină.
  – plus trimetoprim:
    – Cotrimoxazole (+ Sulfametoxazole)
    – Supristol (+ Sulfamoxol)
    – Cotrimazine (+ Sulfadiazină)
  – plus pirimetamină:
    – Fansidar (+ Sulfadoxină)
    – Antemal (+ Sulfalenă)
  – plus eritromicină (Pediazole = E + Sulfafurazole).

Spectrul antibacterian este extins pe germeni Gram pozitivi și negativi, actinomicete, chlamydii și unele protozoare (toxoplasma, plasmodium), dar la CMI extrem de variabil, astfel că în prezent mai sunt sensibili puțin germeni (unele tulpini de streptococ, meningococ, *Haemophilus influenzae, Shigella, Listeria monicitogenes* și pneumococ, *Chlamydia trachomatis* și *Nocardia asteroides*). Rezistența la sulfamide este în creștere, cel mai des fiind vorba de o adaptare metabolică, fie în sensul unei supraproducții compensatorii de acid paraaminobenzoic, fie al modificării enzimei de fixare a acestuia în sensul pierderii afinității pentru sulfamide; rezistența aceasta este comună tuturor sulfamidelor, iar în ultimul timp afectează și eficiența trimetoprimului din preparatele asociate.

Farmacocinetică

Sulfatiazolul și Sulfadiazina pot fi și injectabile, iar restul doar orale; beneficiază de o absorbție intestinală rapidă și aproape totală, cu o difuziune tisulară bună; penetrează toate seroasele, realizează niveluri active în arborele respirator, amigdale și sinusuri, aparatul uro-genital și urină, unde poate atinge niveluri superioare celor serice. Traversează placenta și pot fi regăsite mici cantități și în salivă, lacrimi, lapte, bilă și lichidul seminal.

Efecte adverse

Ca mecanism, efectele adverse sunt atât prin sensibilizare, cât și cu toxicitate directă. S-au descris:

– *la nivel digestiv:* greață și vomă, diaree, afectare hepatică (icter, sindrom citolitic, hepatalgii) și pancreatită (rară);

– *la nivelul aparatului excretor:* în condiții de diureză scăzută și urină acidă, sulfamidele cu eliminare rapidă pot cristaliza în tubi, cu inflamație și chiar cu necroză tubulară, nefrită interstițială și insuficiență renală. Prin sensibilizare pot apărea leziuni vasculare-glomerulare;

– *medular:* anemie aplastică, neutropenie până la agranulocitoză, trombocitopenie, dar și anemie hemolitică pe fond de deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

– *în sarcină:* traversează placenta cu acumulare în sângele fetal și în ficat, care, fiind incapabil de metabolizare, suferă o blocare a glicurono – conjugării bilirubinei cu risc de icter nuclear;

– *la nivelul pielii și mucoaselor:* exanteme alergice, tablou de boală a serului, eritem fix, eritem polimorf, vasculite diverse, sindrom Stevens-Johnson și chiar sindrom de epidermoliză buloasă Lyell.

Cele mai grave accidente au fost înregistrate după preparatele lente și foarte lente, dar sunt posibile după oricare preparat, chiar și în aplicare locală.

Sulfamidele sunt metabolizate în ficat prin acetilare și glicuronoconjugare în forme inactive ce se elimină urinar; în urină apare concomitent și multă substanță activă, prin filtrare și prin secreție tubulară.

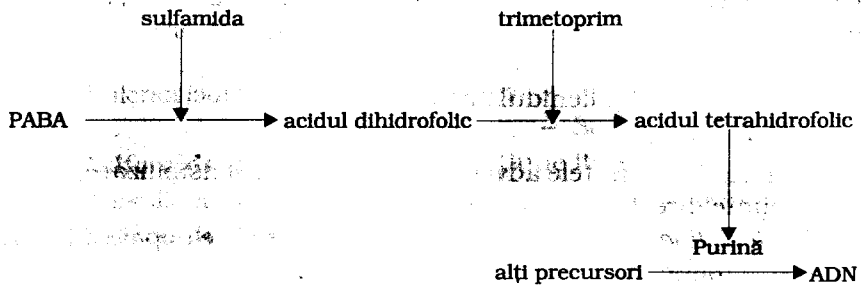
Interacțiuni medicamentoase. Sulfamidele desfac de pe proteinele serice unele medicamente, crescând concentrația de substanță activă cu efect de supradozare (warfarina, methotrexatul, clorpropamida și tolbutamina, diureticele tiazidice, fenitoina), și la rândul lor pot suferi aceeași acțiune din partea fenilbutazonei, indometacinului și salicilaților, probenecidului și sulfinpyrazolului cu efect de supradozare).

Acțiunea lor este diminuată de unele anestezice locale derivate de PABA (procaina ș.a.). Methenamina induce cristalizarea lor în tubi cu necroza secundară.

Cotrimoxazolul (Septrin, Bactrin, Biseptol, Tagremin)

Cuprinde Sulfamethaxazol (5 părți) și Trimetoprim (o parte) – pentru copii 200/40 mg pe comprimat, pentru adulți 400/80 sau 800/160 mg pe comprimat. Preparatele injectabile respectă aceleași proporții. Este cel mai des folosit dintre preparatele asociate.

Ca mecanism de acțiune, cumulează acțiunile bacteriostatice consecutive ale ambelor componente, într-un efect sinergic de blocare a sintezei ADN bacterian:



Trimetoprimul poate fi administrat și separat (în SUA) având activitate antibacteriană proprie, ca inhibitor al reductazei acidului dihidrofolic către acidul tetrahidrofolic. Acțiunea asupra enzimei similare din celula umană este de 50.000–100.000 de ori mai slabă; omul nu sintetizează acidul folic, ci îl preia din alimente, astfel că o eventuală blocare prin supradozaj a enzimei respective este lipsită de consecințe.

Spectrul larg de acțiune se întinde asupra majorității germenilor Gram pozitivi și negativi, cu excepția piocianicului, bacilului Koch, mycoplasmei și treponemei Palidum, ca și a germenilor anaerobi. Senibilitatea la biseptol este în declin în ultimii ani, consecință a adaptării germenilor și câștigării rezistenței (este suficientă rezistența la una din componente pentru a compromite acțiunea întregului produs). Rezistența apărută la trimetoprim este destul de răspândită, atât cromozomială cât și plasmidică, transmisibilă.

Sunt descrise trei moduri de apariție a rezistenței:

– pierderea permeabilității membranei bacteriene;

– pierderea capacității de legare a trimetoprimului în celulă;

– rezistența enzimatică la nivelul reductazei acidului dihidrofolic (de tip plasmidic, fiind cea mai importantă).

Cotrimoxazolul este folosit în tratamentul infecțiilor urinare cu bacili Gram negativi (mai puțin activi pe enterococi), infecțiilor genitale la ambele sexe, respiratorii (bronșice și pneumonii diverse în sfera ORL (sinuzite și otite), digestive (enterocolite cu *Salmonelle, Shigelle, E. coli enteropatogen,* diareea călătorilor, holeră), venerice (uretrite, șancroid, limfogranulomatoză veneriană) și al bolilor sistemice severe (meningite bacteriene, bruceloză, endocardite, septicemii, infecții atipice, boala Wipple și Wegener, toxoplasmoză etc).

Dozele recomandate variază între 4–6 mg trimetoprim/kg/zi pentru infecțiile curente, în două prize la 12 ore, până la 20 mg trimetoprim/kg/zi în infecții severe cu germeni parțial sensibili, ca în cazul pneumocistozei. Contraindicat la gravide, este bine tolerat de copii.

Alte sulfamide asociate

Pirimetamina este, ca și trimetoprimul, un inhibitor al reductazei acidului dihidrofolic, cu activitate maximă la alte specii – la protozoare (îndeosebi Plasmodium și toxoplasma). În asociere cu o sulfamidă depozit este folosită în terapia și profilaxia malariei cu *Plasmodium falciparum:*

– cu Sulfadoxină (Fanasil) = Fansidar;

– cu Sulfalenă (Kelfizin) = Antemal.

Ambele conțin la un comprimat 25 mg Pirimetamină și 500 mg Sulfamidă. Eficiența lor este în scădere alarmantă, ceea ce a dus la lansarea unui nou preparat, de triplă asociere (Fansimef = 500 mg Sulfadoxină, 25 mg Pirimetamină și 250 mg Meflochină).

XIV. FLUOR – CHINOLONELE

Deși lansate abia după 1980, istoria acestor preparate este legată de descoperirea în 1962 a acidului nalidixic – o naftiridină produsă auxiliar în procesul de sinteză a clorochinei. Cercetările au condus rapid și la descoperirea altor preparate antibacteriene bacteriostatice, considerate de generația I: acidul oxolinic, Cinoxacina, acidul pipemidic, acidul piromidic, Tioxacina, Rosoxacina și Flumechina.

Derivații fluorați în poziția 6 (fluor-chinolonele) sunt bactericide superioare primei generații (**tabelul nr. 9**)

Tabelul nr. 9 – Principalele fluoro-chinolone în circulație

Preparatele apărute după 1980	– norfloxacina
	– Enoxacina
	– Rosoxacina
	– Pefloxacina
	– Ciprofloxacina
	– Amifloxacina
	– Ofloxacina
Preparate apărute după 1990	– Rufloxacina
	– Ibafloxacina
	– Irloxacina
	– Lomefloxacina
	– Temofloxacina
	– Tosulfloxacina
	– Clinofloxacina
	– Fleroxacina
	– Sparfloxacina
	– Diflexacina
	– Pirfloxacina
	– Piroxacina
	– Compușii C.I. 934; A 56620; Bay y 3118 etc.

ACIDUL NALIDIXIC (Negram) este cel mai folosit dintre preparatele de generația I, în special în infecțiile urinare, deoarece se concentrează urinar, în timp ce concentrațiile serice sunt inferioare CMI pentru majoritatea germenilor sensibili.

Este activ mai ales pe enterobacteriaceele curente – *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Serratia, Salmonella, Shigella,* dar *Piocianicul* și alți germeni Gram negativi, cocii și germenii anaerobi sunt rezistenți.

Se administrează p.o. și are o bună resorbție intestinală, la doze de 30 mg/kg/zi la copiii peste trei luni, maxim 4 g /kg/zi la adult, în 2–4 prize zilnice.

Ca efecte adverse s-au semnalat fenomene dispeptice, cutanate (exantem alergic, prurit, edem angioneurotic, rar anafilaxie, icter colestatic, sângerări gastrointestinale, mialgii, fatigabilitate, amețeli, și chiar fenomene nervoase (psihoze, convulsii, parestezii, tulburări de vedere). Toate sunt reversibile la scăderea sau întreruperea administrării.

Este contraindicat la gravide, la cei alergici la preparat și la cei cu deficit cunoscut de glucozo-6-fosfat – dehidrogenază, ca și sub vârsta de 3 luni.

Fluorochinolonele

Ca mecanism de acțiune, în principal este vorba de inhibarea specifică a unei enzime din clasa topo-izomerazelor (mai precis de componenta A a ADN-girasei, ce realizează spiralarea și replicarea AND) cu moartea consecutivă a bacteriei. Acțiunea se completează și la alte niveluri – încă insuficient cunoscute, ceea ce ar explica diferențele dintre preparate privind intensitatea acțiunii antibacteriene. Celula umană conține și ea topo-izomeraze asemănătoare (tipul II), dar ele nu suferă decât într-o măsură nesemnificativă acțiunea specifică a chinolonelor.

Germenii pot căpăta rezistență prin scăderea permeabilității membranei pentru chinolone sau prin modificarea ADN-girasei, dar aceasta survine mai rar decât în cazul acidului nalidixic, fiind de tip cromozomial și netransmisibilă.

Spectrul de acțiune este, de asemenea, lărgit față de preparatele din prima generație: coci Gram pozitivi (inclusiv stafilococi, dar mai slab pe streptococi și enterococi) și Gram negativi *(Neisserii, Branhamella),* enterobacteriacee și alți bacili gram negativi, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa,* bacili Gram pozitivi, mycobacterii, mycoplasme și chlamydii.

Nu sunt active pe anaerobi și rickettsii.

Activitatea este slabă pe *Serratia, Citrobacter* și *Providencia* ca și pe *Mycobacterium avium* intracelulare – pentru care se încearcă asocieri cu cefalosporine, aminoglicozide etc., cel mai mare câștig fiind împiedicarea apariției rezistenței.

Toate chinolonele se administrează oral – câteva și parenteral, în perfuzie, absorbția din intestin fiind între 50–100%. Legarea de proteine este slabă (15–30%), cu o foarte bună difuziune tisulară, concentrându-se peste nivelul seric în rinichi, plămâni, bilă, prostată și celulele fagocitare (micro și macrofage).

Eliminarea este:

- urinară (Cinoxacin, Ofloxacin, Lomefloxacin);
- urinară și biliară (cele mai multe);
- principal biliară (Pefloxacin și Negram).

Chinolonele sunt parțial metabolizate în ficat, 15–20% din substanța eliminată fiind inactivată prin glicurono-conjugare; în ficat se mai formează și alți compuși activi și circulanți, care sporesc activitatea componentei nemetabolizate.

Efectele adverse și interacțiunile medicamentoase:

- Cele mai frecvente (3–10%) sunt fenomenele dispeptice minore. Nu s-au semnalat colite secundare;
- Fenomenele nervoase sunt mai rare (1–7%): cefalee, amețeli, insomnie, stare ușor depresivă, halucinații, delir și chiar convulsii;

• Efecte alergice cutanate (sub 2%) și rar fotosensibilizare după Lomefloxacin, Pefloxacin și Fleroxacin; rar s-a semnalat, tot prin sensibilizare, nefrita cu infiltrate interstițiale limfocitare;

• Depunerea în cartilagiile de creștere cu afectarea alungirii oaselor lungi a fost demonstrată experimental, dar în clinica pediatrică a fost semnalată foarte rar și reversibil după Ciprofloxacină și Norfloxacină (experiența este însă limitată de contraindicația formală la copiii în creștere). Afectarea dureroasă a articulațiilor membrelor de sprijin a fost semnalată la 14% din copiii ce au primit Pefloxacină în cură prelungită pentru fibroză chistică pulmonară;

• Creșterea (nesemnificativă) a transaminazelor;

• Leucopenie moderată; acestea din urmă nu sunt în măsură să întrerupă terapia.

Temofloxacina a fost recent retrasă de pe piață în SUA, din cauza unor accidente severe de hemoliză acută, trombocitopenie și insuficiență renală acută, cu o incidență de 1–5000 de tratamente (1992).

Nu se administrează la gravide și în perioada de alăptare.

Administrarea concomitentă de antiacide cu Al, Mg și chiar cu Ca împiedică resorbția din intestin a chinolonelor (se formează compuși neresorbabili). Cimetidina și alte antisecretorii întârzie, dar nu blochează resorbția din intestin a chinolonelor. În mod similar se comportă și alte medicamente (sucralfatul, sulfatul feros, preparatele cu Zn, DDI, etc.). Riscul efectelor nervoase al chinolonelor crește prin asociere cu antiinflamatoare nesteroidiene.

NORFLOXACINA (Noroxin, Nolicin) este activă și pe *Pseudomonas*. Se administrează la 6 ore din cauza timpului scurt de înjumătățire, dar unele publicații recente recomandă administrarea la 12 ore. Doza este de 800 mg/zi (la adult). Se folosește în tratamentul infecțiilor urinare și genitale (prostată), uretrite recente și necomplicate. Poate fi asociată în terapia infecțiilor cu piocianic sau în alte infecții sistemice severe.

PEFLOXACINA (Peflacin, Abaktal) are resorbția intestinală cea mai rapidă și intensă (90% în 20 min.) și un timp de înjumătățire ce ajunge la 12 ore în cazul dozelor repetate. Se leagă slab de proteinele serice (30%). Eliminarea este biliară peste 50%, putând fi administrată și la bolnavii renali.

Se administrează în cistite și infecții cu gonococi (în doză mică) și în scheme mai lungi în diferite alte infecții (urinare înalte, respiratorii, ORL, digestive și hepatobiliare, osteoarticulare, septicemii, endocardite, meningite cu germeni sensibili etc.), în doze de 400 mg la 12 ore (per os sau i.v.). După monoterapie s-au semnalat tulpini rezistente în infecțiile cu stafilococi patogeni și cu piocianic, astfel că în terapia infecțiilor respective se recomandă asocierea cu betalactamine sau aminoglucozide.

CIPROFLOXACINA (Ciflox, Ciprox) se distinge prin cea mai puternică activitate antibacteriană (de 800 de ori mai mare ca a acidului nalidixic) și prin spectrul larg (inclusiv pe piocianic, stafilococi și mycobacterii).

Absorbția intestinală este superioară norfloxacinei, cu un maxim seric la 30–90 minute (cu cât crește doza cu atât scade viteza de absorbție). După 2–3 zile de tratament, nivelul seric se stabilizează peste cel realizat la prima doză. Se leagă de proteine 40%, cu un timp de înjumătățire de 6 ore și o difuziune tisulară foarte bună (inclusiv meningeană și hepato-biliară). Se elimină urinar (doar 1% prin bilă), astfel că în cazurile de insuficiență renală dozele se vor reduce la jumătate, iar în ciroze cu ascită la o treime – datorită întârzierii metabolizării hepatice a substanței active.

Se administrează, cu aceleași indicații, în doze de 500 (750) mg de 2 ori pe zi per os sau 200 mg de 2–3 ori pe zi i.v., în perfuzii scurte de 30 min.

În tratamentul febrei tifoide a reușit vindecarea rapidă, în scheme scurte de 6–7 zile, ca și prevenirea portajului biliar de convalescență de bacili fifici.

OFLOXACINA (Oflocet, Tarivid), are o absorbție intestinală rapidă și o legare minimă de proteine (10%), o difuziune tisulară foarte bună, concentrându-se în plămâni, glande salivare, faringe, piele și țesuturi moi, oase, ganglioni și aparat genital, peste nivelul seric, cu eliminare renală, activă (80%). Este recomandată în tratamentul afecțiunilor genitale, respiratorii (mai puțin pneumococice), ORL, osteoarticulare și digestiv-biliare, în doze de 400 mg la 12 ore, ceva mai puțin la cei cu insuficiență renală (până la jumătate).

XV. NITROFURANII

Produs prin sinteză și lansat prin 1949, nitrofuranul a fost abandonat foarte repede din cauza efectelor adverse importante (polinevrite ireversibile); a fost „redescoperit" pentru cercetători după circa 15 ani, în prezent fiind în terapie, cu largă folosire, unii derivați lipsiți de efecte toxice:

• Furoxonul (Furazolidonul) – cu acțiune intestinală, neresorbabil;

• Nitrofurantoina – cu administrare orală, resorbție promptă și eliminare urinară sub formă activă, cu concentrare la niveluri terapeutice urinare.

FURAZOLIDONUL administrat oral și neresorbabil este destinat terapiei infecțiilor intestinale cu germeni sensibili: *Salmonelle, Shigelle, Esch. coli* enteropatogen și unii germeni Gram pozitivi. Lipsa de absorbție chiar prin epiteliul intestinal inflamat, îl scutește de riscul efectelor toxice. Bactericid, nu antrenează rezistență la antibiotice și nu afectează flora saprofită normală, intestinală, ceea ce explică larga lui folosire în enterocolitele acute necomplicate. Poate fi administrat și la copii, în doze de 25 (50) mg de 3–4 ori pe zi, și la sugari (cu excepția nou-născuților și a prematurilor din cauza imaturității anatomo-funcționale a mucoasei digestive), ca și la adulți, în doze de 100 mg de 3–4 ori pe zi.

Nu este activ pe *Piocianic, Providencia* și *Proteus*.

În ultimii ani se semnalează pierderea sensibilității la furazolidon pentru *Schigelle* și – posibil – și pentru alți patogeni intestinali.

NIFURZIDE (Ricridine) este un derivat similar, tot neresorbabil, care se caracterizează față de Furazolidon prin următoarele.

– inhibă transferul plasmidic de rezistență la antibiotice, existentă la flora patogenă intestinală (cel puțin *in vitro*);

– nu dezvoltă rezistență la preparate de tip plasmidic.

Doza este de 150 mg de 3 ori/zi la adult. Poate da greață și epigastralgii trecătoare.

NITROFURANTOINA. Mecanismul intrinsec al acțiunii antibacteriene este complex și parțial cunoscut. Se pare că intrabacterian suferă anumite modificări structurale, câștigând capacitatea de a bloca enzimele implicate în sinteza ADN, în respirația celulară și în metabolismul piruvatului. Se știe că antagonizează acțiunea chinolonelor asupra unor germeni *(Enterobacter* și *Proteus).*

In vivo, rareori s-a semnalat rezistență dobândită la nitrofurantoină.

Se absoarbe din intestin cam 40–50% – chiar mai mult dacă se administrează concomitent cu alimentele. Titrul seric este slab, nedetectabil (sub 1 microgram/1), și la niveluri la fel de mici în bilă, prostată, salivă, lapte, cu excepția urinei unde se concentrează până la niveluri de 50–250 micrograme/1, cu mult peste CMI pentru majoritatea germenilor patogeni (eliminarea în urină se realizează prin filtrare glomerulară, secreție tubulară și reabsorbție tubulară – ultima scăzută în mediul alcalin). Mediul alcalin al urinei mărește concentrația serică a substanței, dar scade în aceeași măsură activitatea antibacteriană.

Nu se va administra la cei cu insuficiență excretorie, atât pentru că nu se realizează titrurile active urinare, dar mai ales pentru că, în absența eliminării, se acumulează în ser la niveluri toxice.

Spectrul antibacterian vizează:

– peste 90% dintre tulpinile de *E. coli,* enterococ, stafilococ alb și *Citrobacter;*

– în jur de 40–50% din tulpinile de *Enterobacter, Klebsiella* și *Enterococ faecium;*

– deloc pe *Piocianic, Proteus, Providencia, Serratia, Acinetobacter.*

Chiar pentru germenii sensibili, Nitrofurantoina nu poate preveni bacteriemiile, datorită titrului seric nesemnificativ. Aceasta restrânge indicațiile clinice doar pentru cazurile ușoare și/sau necomplicate, chiar recurente, ca și pentru curele de întreținere, de profilaxie a recidivelor (1 cp./zi, fără a induce rezistență).

Dozele recomandate sunt de 5 mg/kg/zi la copii și de 50 mg de 3–4 ori pe zi la adulți.

Efectele adverse sunt rare (dispeptice, alergice cutanate, icter colestatic sau chiar hepatite medicamentoase în cazul administrărilor de ani de zile, febră de sensibilizare, anemie hemolitică, polinevrite etc.), toate cu incidență direct proporțională cu durata tratamentului.

XVI. METRONIDAZOLUL

Este primul derivat de nitroimidazoli, introdus în terapie în anul 1959 ca antiparazitar, ulterior descoperindu-se că este cel mai puternic bactericid pentru germenii anaerobi, *in vitro* dar și *in vivo,* datorită penetrației tisulare excelente.

Spectrul antibacterian. Cea mai intensă acțiune se exercită asupra germenilor cu CMI sub 16 micrograme/1: *Bacteroides fragilis, B. melaninogenicus* și alte serotipuri, *Fusobacterium,* coci anaerobi Gram pozitivi și negativi, clostridii și *Capnocitophaga,* fiind parțial activ pe bacilii Gram pozitivi anaerobi nesporulați (actinomicete, *Proprionibacterium agnes* și *propionica).* Efectul bactericid se extinde și asupra unor germeni aerobi (spirochetacee, *Campilobacter foetus, Helicobacter pilori, Gardnerella vaginalis).*

Poate dezvolta rezistență, atât cromozomială cât și plasmidică, dar rară și încă netransmisibilă.

Farmacocinetica. Se administrează oral și i.v. Resorbția digestivă este foarte bună, legarea de proteine mică, timpul de înjumătățire relativ lung (8 ore), iar difuziunea tisulară excelentă (în toate țesuturile și fluidele, inclusiv transplacentar). Intracelular și în fluidele tisulare apar 5 metaboliți activi, dar mai slabi decât substanța de bază, cu eliminare predominant urinară (60–80%) iar restul prin fecale.

Administrarea sub formă de ovule și supozitoare este urmată de o resorbție bună, dar mai lentă.

Dozele sunt determinate de severitatea infecției: în situațiile de mare gravitate se administrează i.v. o doză de atac de 15 mg/kg, care se continuă cu 7,5 mg/kg din 6 în 6 ore (posibil și la 8–12 ore), fără a depăși la adult 4 g în 24 de ore. Ori de câte ori este posibil, se va trece la administrarea orală.

Indicații

• boli produse de protozoare (*Giardia intestinalis, Entamoeba histolitica, Trichomonas vaginalis, Leishmania, Balantidium coli* și *Dracunculus medinensis*);

• infecții localizate cu anaerobi (abcese, supurații, tromboflebite pelviene etc.) sau sistemice. Excepție fac infecțiile cu actinomicete și – mai rar – cu *Propionibacterium agnes;*

• în tetanos (chiar cu eficiență superioară penicilinei);

• profilaxia recidivelor de ulcer gastric *(Helicobacter pilori),* în asociere cu tetraciclină și bismut subsalicilic;

• colită ulceroasă *(Clostridium difficile);*

• în dermatologie, în tratamentul acneii vulgare (p.o. sau topic);

• în chirurgie, ca pregătire preoperatorie (pe colon, intervenții ginecologice, apendicectomii etc.).

Efectele adverse

Cele mai importante par a fi corelate direct cu doza, calea de administrare și durata tratamentului (dispeptice, nervoase – convulsii, ataxie cerebeloasă, encefalopatie sau polinevrite – efect antalcool și, foarte rar, pancreatită acută, colită pseudomembranoasă, perturbări sanghine sau endocrine).

Sunt posibile manifestări alergice cutanate și se discută în ultimul timp posibilitatea unui efect mutagen (carcinogen) – dovedit experimental – după aplicări locale repetate pentru tricomonază vaginală.

Traversează placenta fără a fi teratogen.

XVII. ANTIBIOTICE TOPICE

În această categorie intră acele antibiotice deosebit de toxice, imposibil de administrat pe cale generală și ca atare indicate doar pentru tratamente locale, externe.

BACITRACINA este un antibiotic polipeptidic extras din *Bacillus subtilis*, ce inhibă sinteza peretelui rigid bacterian. Are efect doar asupra germenilor Gram pozitivi (streptococi, stafilococi, corinebacterii, clostridii). Este folosit în unguente asociat cu Neomicină (Baneocin, Nebacetin) sau cu Polimixină B.

Poate determina iritații locale, de ordin alergic.

NEOMICINA este cel mai toxic aminoglicozid, retras din uzul sistemic, activ pe germenii Gram negativi aerobi (cu excepția *Piocianicului, Serratiei* și *Providenciei*), pe streptococi și pe stafilococi patogeni.

În aplicare locală pare a stimula reepitelizarea plăgilor.

POLIMIXINA B acționează ca un detergent asupra peretelui bacterian, pe care îl permeabilizează. Se aplică în unguente.

MUPIROCINA (Acid pseudomonic) este obținută din bacilul *Pseudomonas fluorescens*. Inhibă sinteza ARN și proteică, mai ales a proteinelor din peretele bacterian.

La concentrații mici este bacteriostatică pentru stafilococul auriu și bactericidă la concentrații mari, chiar asupra tulpinilor meticilino-rezistente, după un contact de 24–36 de ore. Nu este activă pe enterococi, *Piocianic*, enterobacteriacee, anaerobi și fungi, ca și pe flora saprofită, normală a pielii.

Nu poate fi administrată sistemic fiind imediat inactivată în organism, iar după aplicări îndelungate a determinat apariția unor tulpini rezistente de stafilococ, posibil prin transfer plasmidic de la enterococi.

Denumirea comercială a primului preparat lansat este Bactroban.

4.3. PRACTICA FOLOSIRII ANTIBIOTICELOR

Așa cum oricine poate ciupi corzile unui instrument, dar nu poate cânta fără o instruire corespunzătoare, la fel și conducerea unui tratament antibiotic necesită un grad superior de cunoaștere.

În 1975, marele bacteriolog Ernst Jawetz scria: „... *Most physicians are in agreement that antimicrobial drugs are widely effective and fairly harmless; most physicians also have the vague feelings that if one antimicrobial is good, two should be better and three should cure almost everybody of almost every ailment...*" („... majoritatea medicilor sunt încredințați că preparatele antimicrobiene sunt eficiente în sens larg și nevătămătoare; majoritatea medicilor au de asemenea vagul sentiment că dacă un antibiotic este bun, două vor fi și mai bune, iar trei vor vindeca aproape pe oricine de aproape orice boală ...").

Conduita practică trebuie să respecte etapele:

- decizia alegerii trebuie să fie în deplină cunoaștere a diagnosticului de boală sau etiologic – cu excepția cazurilor foarte severe, când se instituie un tratament „de primă intenție" orientat după criterii de probabilitate etiologică. Terapia trebuie să se adreseze unui (unor) anume germeni (presupuși sau identificați);
- se va alege preparatul (sau asociația de preparate) cel mai indicat;
- se va decide doza și schema de administrare;
- se va urmări eficiența terapeutică.

4.3.1. Decizia de administrare

În condițiile actuale de abuz de tratamente antibiotice și de frecvente erori terapeutice, se impune o precizare: antibioticul nu constituie o soluție pentru orice situație febrilă, nu se substituie preparatelor antiinflamatoare și antitermice.

Opțiunea diferă după scopul real.

a. **În cazul folosirii profilactice,** antibioticele sunt indicate în mai multe situații:

– administrare „post accident", după contactul infectat, pentru a împiedica evoluția către boală, ca în:

- plăgile deschise cu risc de infecție secundară cu piogeni sau clostridii (*Tetani, Perfrigens* etc.) sau în arsuri unde, pe fondul depresiei imune, se crează și riscul diseminării sistemice secundare;
- profilaxia meningitelor de vecinătate după traumatismele craniene;
- avorturile septice, pentru prevenirea evoluției către pelviperitonite sau septicemii;
- prevenirea peritonitelor secundare după perforații digestive diverse.
- în toate aceste situații riscul de infecție este consumat, nu se mai repetă.

b. Când riscul nu poate fi total și definitiv rezolvat:

- existența unor fistule ce nu pot fi corectate (cu risc de meningite recidivante, fistule esofago-bronșice sau mediastinale, urinare etc.).
- condiții de stază – prin obstacole proliferative, cuduri, stenoze, calculi etc. – biliare sau urinare.

c. Starea de sensibilizare – ca în sindromul post streptococic, în care o eventuală reinfecție sau imposibilitatea de sterilizare totală întreține necesitatea unei profilaxii cu penicilină de lungă durată.

d. Administrarea preventivă, înaintea contactului infectant (act operator, stomatologic, explorator invaziv etc.), atât în chirurgia generală, digestivă, cardiovasculară etc., cât și în ATI și în medicina internă (cazul valvulopaților protejați în cazul unor extracții dentare). Cura va începe în preziua intervenției și se va opri la 48–72 de ore după.

e. În situațiile de incapacitate de apărare de lungă durată, de orice cauză, pacienți în șoc cronic (arși, politraumatizați, cu transplant de organ) – cu boli de sânge sau de sistem limfatic, neoplazii, sub citostatice, corticoterapie prelungită, iradiați, granulopenici sau cu SIDA etc. Soluțiile profilactice sunt prezentate în **tabelul nr. 10**.

Folosirea antibioticelor în scop terapeutic pare mai ușoară prin conectarea la anumite date **concrete,** ce vor fi luate în calcul. Cu toate acestea, greșelile cele mai frecvente se înregistrează tocmai în aceste cazuri.

Există un consens terapeutic:

– în cazurile de boală monoetiologică cunoscută (scarlatină, difterie etc.) sau de etiologie cunoscută într-o boală cu profil plurietiologic (o infecție urinară cu germenul identificat) se va alege un preparat (sau o asociere) cu acțiune **țintită,** dovedită pe germenul în cauză;

– ori de câte ori este vorba de o boală de etiologie incertă (infecție respiratorie, biliară, urinară, cu germen neidentificat) se va alege un preparat (sau o asociere) cu spectru larg, capabil să acopere o diversitate etiologică cât mai mare.

Alegerea unui antibiotic, într-un anumit caz, trebuie să aibă în vedere mai multe elemente:

- localizarea focarului sau a focarelor septice, antibioticul trebuind să asigure o bună penetrație a acelor localizări;
- izolarea și identificarea germenului;
- testarea in vitro a sensibilității la antibiotice (pe antibiogramă uzuală și/sau prin determinare CMI);
- terenul pe care evoluează infecția respectivă (cu referire la toleranța preparatului, contraindicații, condițiile ce pot altera metabolizarea și eliminarea antibioticului, stare de sensibilizare eventuală etc);
- dintre mai multe preparate se va alege unul bactericid sau o asociere sinergică;
- se va avea în vedere durata estimativă a întregului tratament, știind că administrările prelungite comportă un risc sporit de efecte adverse (prin sensibilizare, iritație locală, toxicitate cumulativă etc.).

Tabelul nr. 10 – Profilaxia cu antibiotice

Situația clinică	Antibioticele recomandate
Plăgi traumatice ale pielii și mucoaselor cu infecție primară sau secundară	Penicilina G (Eritromicină, Cotrimoxazol) în profilaxia tetanosului și cangrenei gazoase Oxacilină (Cefalosporină I sau II) împotriva piogenilor curenți.
Traumatisme craniene	Penicilina G sau Rifampicină sau Cloramfenicol în profilaxia meningitelor de vecinătate.
Avorturi septice	Asociere obligatorie de Oxacilină, Gentamicină și Metronidazol (sau Cefalosporină II cu Amikacină și Metronidazol).
Perforații intestinale	Asociere de Augmentin (sau Cefalosporină II sau III) cu Gentamicină (Amikacină sau Chinolonă) și Metranidazol
Meningite pneumococice recidivante	Penicilină G (Moldamin) zilnic sau săptămânal (eventual Cloramfenicol sau Cotrimoxazol cronic).
Fistule mediastinale	Augmentin sau Cefalosporină II sau Chinolonă – cronic.
Infecții urinare recidivante	Nitrofurantoin sau Cotrimoxazol sau Chinolonă intermitent de lungă durată.
Reumatismul articular și alte complicații post streptococice	Moldamin săptămânal (Eritromicină zilnic) de lungă durată.
Preoperator în chirurgia tubului digestiv (cu cel puțin 1 oră preoperator)	Neomicină asociată cu Cloramfenicol sau Metronidazol. Mai nou se preferă Ceftriaxonă în doză unică sau Chinolonă cu Metronidazol.
Preoperator în chirurgia cardiovaculară	Cefalosporină III cu Metronidazol sau Tienamicină
Preoperator în implantele de corp străin	Cefalosporină III cu Metronidazol sau Tienamicină
Preoperator în chirurgia bronhopulmonară	Augmentin (Cefalosporină II sau III sau Chinolonă) cu Gentamicină (Amikacină).
La valvulari, înaintea unei intervenții stomatologice	Penicilină G (Eritromicină, Augmentin cu Gentamicină). Atenție! Cefalosporinele nu protejează contra enterococului.
Profilaxia infecțiilor la imunodeprimați – în SIDA – în agranulocitoză – în imunosupresie – sub citostatice sau radioterapie	 Cotrimoxazol și Fluconazol zilnic Tienamicină sau Cefalosporină III (eventual asociată cu Chinolonă) idem idem Deși riscul de infecție este de durată, profilaxia cu antibiotice se impune mai ales în condiții „de vârf" (explorări invazive, acte operatorii, stomatologice etc.).

Tabelul nr. 11 – Sinteza penetrației tisulare a antibioticelor

Penetrația țesutului cerebral	– Cloramfenicolul (foarte bine) – Cotrimoxazolul (slab) – Acidul fusidic (bine)
Pentrația spațiului subarahnoidian:	
• foarte bine	– Cloramfenicolul – Cotrimoxazolul – Rifampicina – Izoniazida – Metronidazolul – Fluoconazolul
• bine	– Ampicilina – Ampicilină cu Sulbactam (Unasim)
• moderat	– Cefalosporine de generație III – Penicilina G (pe meninge inflamat) – Streptomicina (pe meninge inflamat) – Ciprofloxacina
• nesatisfăcător sau deloc	– Macrolidele – Cefalosporinele de generația I (și II cu unele excepții) – oxacilina – alte peniciline active pe bacili Gram negativi – aminoglicozidele – polipeptide ciclic – antifungice (cu excepția Fluconazolului)
Penetrația oaselor și articulațiilor:	
• bine sau foarte bine	– lincosamidele – Fuorchinolonele – Rifampicina – Acidul fusidic – Fosfomicina
• moderat	– betalactaminele – glicopeptidele în doze mari – Cloramfenicolul – Cotrimoxazolul
• slab	– aminoglicozidele
Penetrația hepatobiliară:	
• bine și foarte bine	– Metampicilina și – mai puțin – Ampicilina – cefalosporine de gener. II Cefoperazona, Cefotetan) și III (Ceftriaxona) – Tiamfenicolul – Pefloxacina
• moderat sau slab	– Amoxicilina și Augmentinul – Mezlocilina – Ciprofloxacina și Ofloxacina – Cotrimoxazol – Metronidazol – Tetraciclinele

(Continuare)

Penetrația în piele și țesut subcutanat:	
• bine și foarte bine	– tetraciclinele – macrolidele și azalidele – sinergistinele – lincosamidele – acidul fusidic – metronidazolul
• moderat	– cefalosporinele (toate generațiile) – Tienamicina – Aminoglicozidele (în asocieri) – Rifampicina – Cotrimoxazolul
• slab	– penicilinele
Penetrație bronho-pulmonară	
• excelent	– Eritromicina și alte macrolide
• bine și foarte bine	– majoritatea antibioticelor
• slab	– acidul nalidixic – aminoglicozidele – polipeptidele ciclice – nitrofurantoina

• în cazul asocierilor medicamentoase vor fi respectate contraindicațiile și posibilele raporturi reciproce de interferență.

Penetrația în focar a antibioticelor a fost prezentată pentru fiecare preparat. **Tabelul nr. 11** prezintă o sinteză a acestor date.

Izolarea și identificarea agentului patogen reprezintă un element primordial, la care nu trebuie să se renunțe nici în situații de maximă urgență terapeutică.

În cazurile – cele mai frecvente – în care starea clinică permite o temporizare terapeutică de 24–72 de ore, se va proceda la o investigație sistematică etiologică, asigurându-se recoltarea de probe (hemo, uro, biliculturi etc., puncții din colecții sau seroase afectate).

Această etapă nu este necesară în bolile monoetiologice sau cu elemente epidemiologice suficient de sugestive în direcția unui anumit agent patogen.

În cazurile de urgență terapeutică, imediat după recoltările necesare și înaintea cunoașterii diagnosticului bacteriologic, se poate institui o terapie „de primă intenție" (impropriu denumită empirică) orientată după criterii de probabilitate etiologică; imediat ce se va cunoaște etiologia reală, schema terapeutică va fi corectată corespunzător.

Testarea *in vitro* a sensibilității nu este întotdeauna necesară. Unii germeni se bucură de o sensibilitate constantă la anumite preparate (streptococul beta-hemolitic și meningococul sunt practic sensibili la penicilină, în toate cazurile).

Există mai multe metode de testare a sensibilității unui germen, cea mai cunoscută fiind antibiograma în difuzie pe plăci de mediu solid, care prezintă aceleași condiții de difuzie pentru toate antibioticele testate (în mod natural inegale, ceea ce induce un factor de corecție în anumite cazuri). Această metodă are avantajul că permite alegerea prin comparare a eficienței mai multor antibiotice față de germenul în cauză. Măsura reală a eficienței antibioticului ales, de multe ori utilă în aprecierea dozelor necesare, se obține prin determinarea ulterioară a CMI (concentrația minimă inhibitorie) și CMB (concentrația minimă bactericidă).

4.3.2. Asocierile de antibiotice

Sunt, de multe ori, justificate prin:

– incertitudinea etiologică în cazuri severe, ce nu așteaptă un diagnostic bacteriologic. Pentru acoperirea riscului de eroare privind eficiența tratamentului de primă intenție, asocierea

- acoperă un evantai mai larg etiologic;
- acoperă un spectru de sensibilitate mai larg sau o intensitate mai mare a efectului bactericid.

– riscul dezvoltării rezistenței din partea germenului, în cazul unei monoterapii prelungite;

– sensibilitatea moderată la dozele uzuale, orice creștere a dozelor riscând apariția efectelor adverse. În aceste situații, asocierile sinergice, prin care germenul este atacat în mai multe puncte concomitent, rezolvă situația;

– infecțiile plurietiologice (rare, dar posibile);

– în profilaxie, pe terenurile cu mare deficiență de apărare, în care este necesară protecția largă și eficientă, imposibil de obținut prin monoterapie.

În alegerea partenerilor de asociere se aplică integral postulatele lui Ernst Jawetz: „două sau mai multe antibiotice împreună se pot comporta sinergic, aditiv (complementar), indiferent sau antagonist unul față de celălalt".

O asociere este sinergică atunci când, prin potențare reciprocă, efectul comun este mai mare decât suma efectelor separate (unul dintre parteneri îmbunătățește performanța celuilalt prin efectele sale specifice):

– fie prin blocarea unor trepte succesive în secvența metabolică (cazul asocierii de Trimetoprim cu Sulfametoxazol);

– fie prin blocarea enzimelor inactivatoare față de antibioticul asociat (cazul inhibitorilor naturali de betalactamază asociați penicilinelor în tratamentul stafilococilor);

– fie prin facilitatea penetrării intrabacteriene a unui antibiotic prin efectul specific al celuilalt (cazul Streptomicinei și Gentamicinei asociate unor betalactamine)

Asocierile complementare presupun o însumare simplă a efectelor ambilor parteneri, ce acționează pe cont propriu în etape diferite, pe substraturi diferite și chiar pe germeni diferiți. Cel mai frecvent se câștigă lărgirea spectrului (cazul asocierii Metronidazolului, activ pe anaerobi, cu alte antibiotice active pe germenii aerobi în septicemii) și alteori se completează acțiunea asupra germenilor în diferite momente metabolice (cazul asocierilor tuberculostatice): HIN acționează pe germenii în multiplicare logaritmică, Rifampicina și pe germenii în multiplicare lentă, Pirazinamida pe germenii intracelulari și dormanzi la pH acid și Streptomicina activă la pH alcalin asupra germenilor extracelulari.

Asocierile indiferente presupun acțiuni independente, pe germeni diferiți (asocierile de antibiotice cu antifungice în tratamente de durată).

Antagonismul apare în mod nefericit în situația în care un antibiotic, prin efectele sale specifice, blochează acțiunea celuilalt:

– fie prin competiție pe substrat (cazul asocierilor de două cefalosporine, a Cloramfenicolului cu macrolide, a Lincomicinei cu macrolide etc.);

– fie prin anularea momentului de acțiune: asocierea de bacteriostatice cu bactericide (tetraciclină cu o penicilină, o sulfamidă cu o betalactamină etc.).

Dezavantajele asocierilor

– chiar în situațiile justificate, sporesc riscurile efectelor adverse (toxice, dar mai ales prin sensibilizare);

– efectele toxice pot fi uneori potențate, nu numai însumate (cazul hepatotoxicității sporite prin asocierea HIN cu Rifampicina, ca și al nefrotoxicității sporite în cazul asocierilor nefritice).

– crește prețul de cost – nu întotdeauna justificat;

– decizia de asociere trebuie să aparțină terapeutului, pornind de la datele concrete ale cazului, și nu fabricantului (cu referire la zecile de preparate comerciale asociate existente în circulație);

Terenul pe care evoluează infecția poate influența decizia terapeutică în mai multe direcții:

– în direcția unor contraindicații formale sau particulare (cazul situațiilor de sensibilizare, al insuficienților excretorii, al limitării legate de vârstă sau de sarcină – **tabelul nr. 12**);

– în direcția unei modelări a dozelor în funcție de rata de metabolizare sau de eliminare, pentru a evita efectele toxice;

– în direcția alegerii preparatului sau asocierii convenabile cele mai active, în caz de depresie imună.

Tabelul nr. 12 – Antibioticele în perioada sarcinii

Perioada de sarcină	Preparate antibiotice		
	permise	dubioase	interzise
Primul trimestru	Peniciline Cefalosporine Eritromicina Spiramicina Lincomicina Sulfamide H.I.N. Etambutol Etionamidă	Nitrofurantoin	Cloramfenicol Tetracicline Aminoglicozidele Polimixine Rifampicină Trimetroprim Chinolone Amfotericină B Pirimetamină Metronidazol
Trimestrul II Trimestrul III	id Nitrofurantoină id plus Pirimetamină	Rifampicină Pirimetamină Rifampicină	id fără Rifa și Pirimetamină id

4.3.3. Practica tratamentului cu antibiotice

O dată depășit momentul alegerii antibioticului, se va decide:

– doza necesară;

– calea de administrare, ritmul și intervalele administrărilor fracționate (schema zilnică și – eventual – schema întregii cure);

– controlul eficienței terapiei.

Doza se stabilește în funcție de:

• greutatea corporală (în special la copii), cota de absorbție și eliminare, comparativ cu concentrația minimă inhibitorie sau bactericidă necesară;

• terenul și factorii de risc.

Calea de administrare se stabilește în funcție de mai multe criterii:

• severitate (calea parenterală asigură un efect mai prompt și mai sigur);

• localizarea focarului (capacitatea de penetrare naturală, permeabilitatea fiind uneori corelată cu doza);

• toleranța digestivă;

• preț de cost și accesibilitate.

Schema de tratament urmărește întreținerea unui titru de antibiotic la nivel eficient, adaptat caracteristicilor de metabolizare și eliminare, de legare de proteinele plasmatice și difuziune tisulară.

Există două orientări concurente:

a) ***Metoda clasică*** recomandă administrarea fracționată la intervale mai scurte, pentru întreținerea unui titru de antibiotic permanent deasupra valorii CMI (CMB). Are avantajul unei eficiențe verificate printr-o lungă experiență terapeutică, dar și unele dezavantaje:

– antrenează repede efecte adverse de tip iritativ local, cu compromiterea căii de abordare – venoasă, musculară, digestivă etc.;

– efectul cumulativ al noilor doze, peste cele vechi, înaintea eliminării complete, duce frecvent la creșterea nedorită a nivelului de antibiotic către pragul toxic (**fig. nr. 8**);

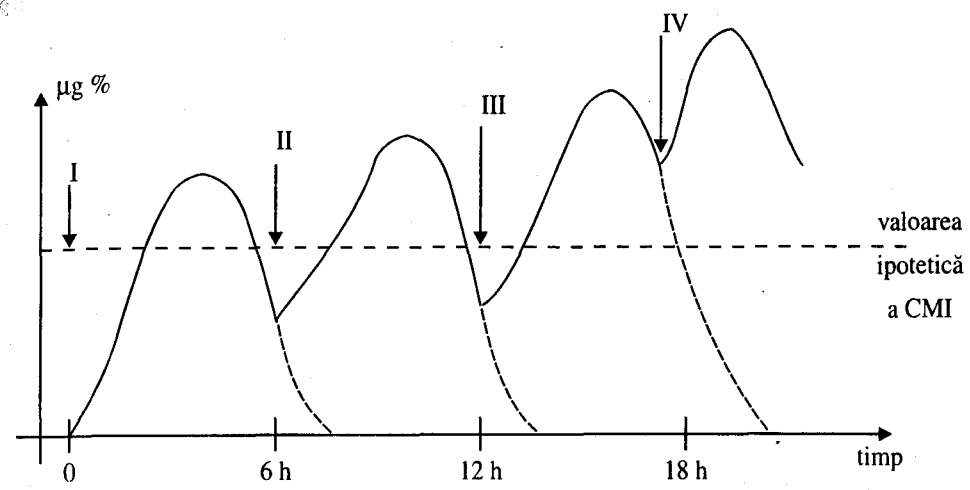


Fig. nr. 8 – Evoluția concentrației serice de antibiotic în cazul administrării la intervale apropiate

– în cazul antibioticelor bactericide în fază de înmulțire logaritmică, acoperirea continuă cu antibiotic împiedică reintrarea culturii într-o fază de înmulțire logaritmică, antibioticul nemaiîntâlnind condițiile optime de eficiență. Înțelegem mai bine acest fenomen dacă urmărim dinamica unei culturi *in vitro* în contact cu un antibiotic.

• imediat după contactul cu antibioticul se produce o stopare brutală a înmulțirii, afectând germenii cei mai vulnerabili – cei aflați în faza de înmulțire logaritmică;

• cultura nu va fi distrusă, deoarece supraviețuiesc germenii în repaus metabolic sau în faza de lag (acumulare metabolică). Acești germeni „persisteri" continuă să trăiască sub antibiotic și chiar să se înmulțească lent și întârziat (efectul „tailing"), fără să se mai ajungă la declanșarea unui nou ciclu de înmulțire logaritmică;

– pentru unele antibiotice, creșterea excesivă a titrului se poate însoți de instalarea unei rezistențe (efectul „Eagle"), germenii fiind mai vulnerabili la doze moderate.

b) *Metoda discontinuă* recomandă administrări de doze fracționate la intervale mai mari, în măsură să asigure scăderea titrului de antibiotic de la o administrare la alta sub nivelul CMI – uneori până la zero, pentru mai multe ore. Avantajele metodei constau în:

– *scăderea numărului de administrări în 24 de ore*, în beneficiul bolnavului (confort mai mare, evită sau scade incidența efectelor adverse iritative locale, nu compromite fondul de abord venos etc.);

– *mărirea intervalelor dintre administrări* nu obligă la sporirea compensatorie a dozelor (pentru a reface doza de 24 de ore), astfel că va antrena și scăderea riscului toxic și a prețului de cost;

– *eficiența* nu scade, ci – dimpotrivă – poate spori, deoarece fiecare administrare este astfel programată, încât va surprinde, de fiecare dată, germenii în faza de înmulțire logaritmică (pauza dintre scăderea titrului sub valoarea CMI și noua administrare permite germenilor persisteri să-și reia ciclul normal de înmulțire). Respectarea intervalelor va conduce cu timpul la o dirijare treptată a înmulțirii, în aceeași cadență, a germenilor, cu sporirea eficienței bactericide;

– nu riscă *efect cumulativ* – către pragul toxic sau efect Eagle;

– economie importantă de *material sanitar consumabil*, de antibiotic chiar, la o eficiență comparabilă, fiind necesară mai puțină substanță;

– pentru unele antibiotice se valorifică din plin și *efectul post-antibiotic (PAE)* – efectul antibacterian și al dozelor subliminare (sub valoarea CMI).

Metoda are și unele dezavantaje:

• este indispensabil un laborator bine utilat pentru a permite o monitorizare corectă a tratamentului (determinarea sensibilității, a CMI, a nivelului de antibiotic etc.);

• necesită perfecta stăpânire a metodei, știind că în situații de subdozare crește riscul selectării de tulpini rezistente la antibioticul folosit;

• nu este aplicabilă cazurilor severe de infecții sistemice și meningoencefalite, în care penetrarea membranelor biologice și a unor țesuturi este direct proporțională cu nivelul seric.

Durata tratamentului nu trebuie schematizată, ci adaptată evoluției, ceea ce impune **controlul eficienței tratamentului** (cu deosebire în cazurile severe și în tratamentele de lungă durată).

Infecțiile localizate sau ușoare, cu germeni sensibili, beneficiază de curele cele mai scurte, tratamentul putând fi oprit la cca. 3 zile după remisiunea fenomenelor clinice. Infecțiile sistemice, cu afectarea unor teritorii greu penetrabile (endocard, os, articulații, ochi, meninge etc.), obligă la tratamente prelungite, cu un control atent al eficienței, cel puțin în perioada inițială.

Criteriile sunt clinice și de laborator.

Concret, *criteriile clinice* sunt indicatorii de evoluție ai bolii (febra, afectarea nespecifică a stării generale, sindromul dureros, manifestări de organ etc.).

Criteriile de laborator, fără să fie obligatorii în condiții obișnuite, sunt indispensabile metodei de tratament discontinuu. Acestea sunt de două categorii:

– nespecifice – privesc determinările uzuale despre sindromul inflamator (VSH, hemoleucograma, fibrinemia etc.) și echilibrele metabolice (azotat, hidroelectrolitic, acidobazic);

– specifice – monitorizează nivelul de antibiotic în sânge, fie în valoare absolută (prin folosirea unui germen de referință), fie raportat la propriul germen (niveluri de eficiență bactericidă sau inhibitorie). Se obișnuiește cercetarea acestor niveluri în momentele de maxim și minim ale concentrației antibioticului, adică la 1 oră după adminstrare și imediat înaintea administrării următoare.

Luând în considerare unele dificultăți de distribuție în țesuturi în general, de principiu se acceptă un nivel minim necesar de eficiență = 8 (opt), ceea ce înseamnă că o certitudine de eficiență antibacteriană la orice nivel putem avea la o concentrație serică de cel puțin opt ori mai mare decât valoarea CMI sau CMB.

Nu rare sunt situațiile în care argumentele de laborator, liniștitoare, par a fi contrazise de evoluția clinică, în special prin persistența sub tratament a febrei. În aceste cazuri trebuie verificate și eliminate pe rând alte cauze de febră:

– existența unor focare sau colecții purulente nedrenate;

– existența unor articulații inflamate și neimobilizate;

– stare de sensibilizare la antibiotice (se verifică prin remisiunea spontană a febrei imediat după întrerupea tratamentului).

Dacă nu se verifică nici una din aceste cauze, se impune reconsiderarea diagnosticului etiologic pornind „de la zero": se întrerupe tratamentul și după o pauză de 3–5 zile, necesară eliminării complete a acestuia, se reia toată procedura de recoltări (hemoculturi, uroculturi etc.), existând mai multe posibilități:

– fie este vorba de schimbarea „din mers" a sensibilității germenului, devenit rezistent (prin selecție sau prin mutații într-o singură treaptă);

– fie este vorba de persistența unui al doilea germen, nediagnosticat inițial (cazul frecvent al unor anaerobi, ignorați atât timp cât nu se fac cercetări și pe medii anaerobe);

Indiferent de cauză, ***nu se va decide întreruperea unui tratament*** numai după o impresie clinică și nu mai devreme de 3–5 zile, timp necesar demonstrării eficienței.

În încheiere, pornind de la observarea erorilor și eșecurilor terapeutice, cel mai des ca urmare a folosirii neadecvate a antibioticelor, consider utilă trecerea în revistă a unor reguli terapeutice în spiritul terminologiei de „Good medical practice":

1. Antibioticele sunt deseori indispensabile, dar nu întotdeauna necesare (de exemplu nu au activitate antivirală). Aceasta subliniază necesitatea unui diagnostic clinic corect de boală bacteriană.

2. Antibioticele nu sunt „panaceu universal" în bolile febrile și nu se substituie altor terapii necesare (antiinflamatoare etc.).

3. Nici un antibiotic actual nu este și nu poate fi considerat egal și aprioric activ pe orice agent patogen, impunând criterii măcar orientative atât etiologic cât și din punctul de vedere al sensibilității.

4. Nici un antibiotic nu oferă doar avantaje, ci expune în egală măsură și la riscurile unor efecte nedorite, uneori de gravitate deosebită.

5. Deși nu se înscrie printre argumentele științifice, în decizia terapeutică nu trebuie pierdut din vedere prețul de cost. S-a spus, pe bună dreptate, că „sănătatea nu are preț, dar are buget" – valabil chiar și pentru țările bogate, unde preparatele foarte costisitoare rămân ca ultimă alternativă, după epuizarea celorlalte posibilități mai accesibile.

6. O dată cu luarea deciziei, recomandăm reîmprospătarea informației necesare utilizării corecte a antibioticului ales. Cele mai mari erori pornesc de la falsa siguranță a cunoașterii aproximative. După cum subliniam și în introducere, nu va fi o rușine citirea încă o dată a prospectului înaintea folosirii preparatului, dar culpa folosirii lui neadecvate va fi extrem de mare.

MEDICAȚIA ANTIFUNGICĂ

Îmbolnăvirile prin fungi reclamă anumite condiții favorizante locale sau generale, știut fiind că aceste microorganisme dovedesc o patogenitate din cele mai slabe.

Local, în special la nivelul pielii și mucoaselor, contează frecvent lipsa de igienă, un anumit pH favorizant, expunere prelungită la umezeală cu risc de macerare a pielii, dismicrobisme secundare – deseori iatrogene etc., în timp ce infecțiile sistemice reclamă o depreciere importantă și de lungă durată a capacității de apărare a organismului.

Unul dintre factorii favorizanți micozelor mucoaselor este terapia antibiotică, cu perturbarea secundară a echilibrului ecologic local.

Preparatele antifungice sunt de două categorii:

– cu acțiune locală, utile în terapia micozelor superficiale;

– cu acțiune sistemică, rezervate tratamentului micozelor profunde (viscerale, meningo-encefalice, urinare, septicemie etc.).

I. Preparatele cu acțiune locală. Caracteristică acestora este lipsa de resorbție și ca atare se aplică local, sub formă de creme, unguente, loțiuni sau pudre, inclusiv la nivelul mucoaselor (bucală, vaginală). De-a lungul timpului, au fost folosite în acest scop:

1. *Iodura de potasiu*, încă folosită pentru unii dermatofiți, cu riscul unor accidente de sensibilizare locală la iod;

2. *Sulful* – integrat în diverse creme, asociat unor cheratolitice (acid salicilic, acid benzoic) care accelerează îndepărtarea straturilor cornoase superficiale ale pielii ce găzduiesc infecția fungică;

3. *Allyaminele* (Naftifina și Terbinafina), mult folosite în SUA în tratamentul dermatofitozelor, inhibă acțiunea unei enzime necesare sintezei ergosterolului din structura peretelui celular (squalene – epoxidaza);

4. *Derivații de morpholină* (Amorolfina ș.a.) în creme sau lac de unghii, sunt folosiți în Europa vestică în tratamentul onicomicozelor;

5. *Acidul boric* încorporat în glicerină, cu efect fungistatic în micozele mucoasei bucale *(Candida albicans);*

6. *Preparatele poliene*, extrase prin biosinteză din actinomicete aerobe, active de asemenea pe *Candida:* Amfotericina B și Nistatina – cele mai cunoscute, Trychomycina, Pimaricina (Pimafucina sau Natamycina), dintre care doar Amfotericina B poate fi administrată și i.v.;

7. *Tolnaftatul* (Tinactin, Aftate) sunt din aceeași categorie;

8. Cu circulație largă în SUA sunt produsele Haloprogin (Halotex) și Ciclopirox (Loprox).

9. *Derivații de azoli.* S-au diferențiat:

– imidazolii (având 2 radicali azot la inelul azolic);

– triazolii (cu 3 radicali azot la inel).

Mecanismul de acțiune este comun: inhibiția selectivă a unei enzime (alpha – demitalaza) implicate în sinteza ergosterolului din peretele celulei.

Sunt lansate deja în uz preparatele:

– CLOTRIMAZOL (Canesten, Lotrimin)
– MICONAZOL (Daktar)
– ECONAZOL
– KETOCONAZOL (Nizoral, Sostatin)
– ITRACONAZOL
– FLUCONAZOL (Diflucan, Triflucan)
– SULCONAZOL (Exelderm)

Primele patru preparate sunt folosite în micozele de suprafață, iar următoarele în cele sistemice.

NISTATINA (Stamicină, Micostatin) a fost inițial lansată sub numele de Fungicidină și acționează prin permeabilizarea membranei celulei prin legarea de sterolii constituenți. Nu se absoarbe din intestin.

Este activă pe *Candida, Geotricum* și *Criptococus.*

Doza recomandată este de 3–4 mil. u/zi, fracționat, la 6–8 ore.

Se poate folosi și în pudre, pomezi și ovule pentru alte localizări mucoase, rareori și sub formă de aerosoli.

NATAMYCINA (Pimaricina, Pimafucina) a fost descoperită prin extracție naturală în 1955, fiind activă pe *Candida, Aspergillus, Torulopsis, Crytococcus, Coccidioides, Histoplasma* și diverși dermatofiți, ca și pe unele protozoare *(Amoebe* și *Trichomonas vaginalis).*

Neresorbabilă, este folosită local în terapia micozelor digestive, respiratorii, genitale, otice. Poate determina iritații locale.

GRISEOFULVINA M este un antimicotic de contact (în creme sau loțiuni – Fungison) ce poate fi administrat și sistemic, per os, în doze de 500–750 mg/zi în 4–6 prize fracționate (pentru tratamentul epidermofiției, tricofiției, microsporinei și favusului, dar și al onicomizelor).

CLOTRIMAZOLUL poate fi administrat oral, având resorbție slabă din intestin, legare mare de proteine și titruri serice insuficiente. Se pare că se concentrează în salivă, explicând unele succese în terapia micozelor orale și respiratorii. Mult mai activ s-a dovedit în aplicații topice în tratamentul de contact al micozelor cutanate și mucoase, cu *Candida, Geotrichum, Aspergillus, Histoplasma, Coccidioides, Criptococcus* și *Sporotrichum*, ca și al majorității dermatofiților.

MICONAZOLUL poate fi administrat local, dar și oral și i.v., având o penetrație tisulară nesatisfăcătoare.

Recent au fost lansate și alte derivate de imidazoli, în experimentare clinică: Terconazolul, Butoconazolul, Tioconazolul, Vibunazolul și Cloconazolul.

II. Preparatele de uz sistemic

Pe lângă derivații imidazolici amintiți, cei mai mulți cu acțiune sistemică, în această categorie mai intră Amfotericina B și 5-Fluorocitozina.

KETOCONAZOLUL (Nizoral, Sostatin) este un fungistatic cu spectru larg, administrat oral în doze de 200–400 mg/zi, în cure de 7–10 zile. Ca efecte adverse au fost semnalate: tulburări dispeptice, nervoase (amețeli, vertij, somnolență) și căderea părului.

Are și alte activități curative: în leishmanioza cutanată, inhibă proliferarea unor celule leucemice, controlează secreția androgenă în cancerul de prostată, în boala Cushing (prin mecanism necunoscut) și scade metabolismul colesterolului.

ITRACONAZOLUL (Sporanox) se administrează odată cu alimentele (absorbția crește astfel de 3 ori); titrul seric se obține cumulativ, stabilizându-se abia după două săptămâni de tratament. Are o semiviață lungă, de 1–24 de ore. Se începe cu o doză de atac de 200 mg de 3 ori pe zi timp de 3 zile, urmată de scăderea treptată până la un nivel de întreținere.

Penetrează bine tisular (cu excepția menigelor), concentrându-se peste nivelul seric; după inactivare în ficat, se elimină urinar.

Spectrul este mai larg, fiind folosit de elecție în tratamentul aspergilozei și sporotichozei, iar local în tratamentul dermatofitozelor.

FLUCONAZOLUL (Diflucan, Triflucan) are o farmacocinetică superioară celorlalte derivate: se absoarbe excelent digestiv, are legare mică de proteinele serice (10–12%), un timp de înjumătățire de 24–30 de ore și o bună penetrație tisulară, inclusiv subarahnoidian.

Este și fungistatic și fungicid, cu toleranță foarte bună, netoxic și cu spectru larg. Dozele variază în funcție de localizarea și severitatea infecției: pentru formele localizate și în profilaxia micozelor la cei cu depresie imună (SIDA) se recomandă 50 mg/zi în doză unică timp de 1–2 săptămâni – sau permanent în profilaxie. În infecțiile severe (viscerale, sistemice, meningiene), doza crește la 100–400 mg/zi (într-o singură administrare) – cu scăderea ei în caz de asocieri medicamentoase cu risc (Rifampicină, HIN, Ciclosporină, Antivitamină K, Tolbutamină,

antiepileptice) și la vârstnici; sub vârsta de 16 ani se administrează doar pentru cazuri severe, în doze de 1–3 mg/kg/zi la copiii sub 1 an și apropiat dozelor de adult la copiii mari.

AMFOTERICINA B. este o polienă, ca și Nistatina și Natamicina, activă pe *Aspergillus, Blastomyces, Coccidioides, Criptococcus, Histoplasma, Sporotrichum, Candida* ș.a. Greu tolerată, cu numeroase efecte adverse (greață și vomă, cefalee, frisoane și febră, dureri musculare și ostearticulare, chiar și convulsii) în timpul sau după administrarea i.v. – necesar a fi extrem de lentă și întreruptă temporar – în cazul instalării acestora, cu reluare după calmare; dacă fenomenele reapar, se va face o pauză de 24 de ore, urmată de reluarea tratamentului cu o doză mai mică. Administrarea i.v. dă niveluri de 4 ori mai mari decât cea orală, fiind preferată pentru reușita unei bune penetrații tisulare. Realizează niveluri îndelung persistente (după 24 de ore serul conține încă 50% substanță activă circulantă, eliminarea urinară fiind lentă, prelungită – chiar și după 2 săptămâni de la întrerupere).

Sub nivelul terapeutic se plasează doar spațiul subarahnoidian, astfel că pentru tratamentul meningitelor este necesară administrarea direct intratecal, cu doze foarte mici și progresive: inițial 0,1 mg, crescând treptat la 1 mg, până la maxim 1,5 mg o dată.

Este nefrotoxică tubular (cilindrurie, albuminurie, hematurie, azotemie, hipopotasemie și chiar depuneri calcare tubulare), afectând uneori și cordul (tahiaritmii, hiper sau hipotensiune, chiar stop cardiac), ficatul (agravează leziunile preexistente) și măduva hematopoietică (anemie, trombopenie reversibilă). Intrarahidian riscă să producă leziuni de arachnoidită, pareze, convulsii.

Deși trecută în rezervă din cauza toleranței proaste, nu este abandonată, folosirea sa impunându-se ca ultimă alternativă mai ales în micozele meningo-cerebrale și sistemice severe, cu toate precauțiile posibile:

– se începe administrarea printr-o doză de hemisuccinat de hidrocortizon, urmată pe același ac de:

– administrarea preparatului în doze lent progresive, de la 0,2–0,3 mg/kg/zi la început, cu administrare extrem de lentă (în 4–6–8 ore) a soluției în glucoză 5% (unica formă posibilă de administrare), minim 50 ml (nu se permite administrarea in bolus). Limita de toleranță pare a fi în jurul dozei de 1 mg/kg/zi, excepțional depășită până la 1,5 mg.

O altă schemă folosită începe tratamentul cu doar 1 mg în prima zi, 5 mg a doua zi, 10 mg în ziua a 3-a (în 1000 mg glucoză 5%) și crește ulterior cu câte 5 mg la 2–3 administrări zilnice, până la plafonul de 1 mg/kg zilnic, doză menținută o perioadă de 2–3 luni.

Administrările intrarahidiene se opresc la un total de 15 mg.

Semnalez lansarea recentă în terapeutică a unor preparate de Amfotericină B asociate cu lipozomi sau alte lipide (*AmBisom* – cu particule liposomale de 70 μm, *Abelcet* – conținând lipide cu dimensiuni mai mari și distribuție tisulară mai redusă, și *Amphocil*,

cuprinzând discuri lipidice cu diametru de 12 μm, cu absorbție rapidă în ficat). Aceste preparate au o tolenranță mult îmbunătățită, permițând administrarea în doze mari (până la 6 mg/kg/zi) și rapide (perfuzii în m x 30 min). Au încă un preț de cost foarte ridicat, ceea ce le restrânge mult accesibilitatea.

5-FLUORO-CITOZINA (Flucitozina, Ancotil, Ancobon etc.) este produsă prin sinteză chimică (1963). Are un spectru restrâns *(Criptococcus, Candida, Torulopsis, Cladosporum, Phialophora,* mai slab pe *Aspergillus* și *Spotricum).* Rezistența se poate instala sub tratament cam la 2/3 din tulpinile tratate, ceea ce îi contraindică folosirea în monoterapie.

Are acțiune fungistatică sau fungicidă la concentrații mai mari, interferând metabolismul pirimidinei.

Se administrează oral – cu resorbție și difuziune foarte bune în LCR și oase, seroase și urină, unde pare să se concentreze peste nivelul seric; este bine tolerată, rareori semnalându-se fenomene dispeptice, eritem cutanat pasager, leucopenie, trombopenie și creșterea trasaminazelor. Este sinergică cu Amfotericina B, dar trebuie **administrate separat** dacă se recurge la administrare i.v. (în caz de intoleranță digestivă).

Doza este de 30–150 mg/kg/zi la copii și 4 g/zi la adulți (max. 10 g/zi), pe o durată de luni-ani în funcție de evoluția și sensibilitatea fungului.

III. Preparatele antivirale

Există trei categorii mari de substanțe cu acțiune împotriva virusurilor:

– preparate sau proceduri care distrug virusurile în forma lor completă, extracelular, printr-o acțiune energică, improprie supraviețurii lor: antiseptice concentrate, dezinfectante, acizi, baze, radiații ionice, ultraviolete etc.;

– preparate ce acționează selectiv asupra virusurilor în momentul lor de vulnerabilitate, după penetrarea intracelulară și pentru o parte din ele, dezbrăcarea de învelișul protector – anvelopa externă. Aceste substanțe sunt considerate antivirale adevărate;

– preparate ce sprijină de o anumită manieră mijloacele de apărare ale organismului infectat – imunomodulatoarele și., mai rar, stimulatoarele în general.

În această categorie intră unele imunomodulatoare consacrate (Levamisol, Isoprinosina, Ampligen, Ditiocarb, Thimopentin), dar și – în anumite condiții – interferonul Gamma.

Preparatele antivirale adevărate sunt puține, deoarece acțiunea lor este „încorsetată" de un cadru extrem de pretențios în ceea ce privește natura și condițiile de lucru:

– trebuie să penetreze intracelular pentru a-și exercita acțiunea specifică (deci, o permeabilitate bună prin membranele biologice);

– trebuie să nu fie toxice pentru celula gazdă;

– acționează, în principiu, prin blocare enzimatică la un anumit nivel de replicare virală specific – dar nu trebuie să afecteze prin acesta sistemul enzimatic celular. Acest lucru este posibil în două moduri:

– fie acționând asupra unei enzime virale;

– fie acționând asupra unei enzime neesențiale pentru metabolismul celular.

Tocmai datorită acestei specificități stricte a substratului de acțiune, preparatele antivirale demonstrează un spectru extrem de redus.

Preparatele antivirale se dovedesc ineficiente în cazurile de infecții virale în celule nereproducătoare sau în cazuri de latență a virusului.

1. Primul antiviral cunoscut este **METISAZONA** (Marboran), mai exact n-metil-izatin-tio-semicarbazona, lansat în terapia variolei, dar cu eficiență îndoielnică. Astăzi preparatul este încă folosit în tratamentul accidentelor postvaccinale (antivariolice) și al vaccinei transmise de la vaci. Este greu tolerat, determinând rapid intoleranță digestivă. Mecanismul de acțiune: inhibiția sintezei proteice la nivelul ribozomilor.

2. **AMANTADINA** și **RIMANTADINA** (Symmetrel, respectiv Flumadine) acționează doar asupra virusurilor gripale de tip A_2, profilactic nu curativ, în sensul că blochează replicarea virusului imediat ce a penetrat intracelular (practic împiedicând infectarea celulei), fără nici o eficiență asupra unei infecții deja contactate. Rimantadina se dovedește de 4–10 ori mai activă decât Amantadina.

In vitro, la concentrații cu mult peste cele posibile in vivo, dovedesc activitate antivirală și pe alte virusuri *(Parainfluenzae,* virusul gripal tip B, virusul rubeolos și virusul denga).

Pot fi asociate sinergic cu Ribavirina, Interferoni, ca și cu inhibitori de proteaze.

Doza uzuală este de 100 mg de 2 ori/zi, pentru toată durata de risc de infecție. Administrate selectiv la persoanele cu risc vital în epidemiile de gripă, s-a observat la bătrâni un efect conex favorabil, în sensul că ameliorează evoluția celor cu parkinsonism.

Ca reacții adverse au fost semnalate epigastrii, adinamie, amețeli sau hiperexcitabilitate nervoasă, fiind contraindicate la șoferi.

3. **IDOXURIDINA** (IDU, Dendrid) este activă pe virusurile herpetice (simplex mai ales). Deosebit de toxică, nu poate fi administrată decât local, în colire sau unguente oftalmice (0,1% respectiv 0,5%) cu aplicare corneeană la fiecare 1–2 ore, pentru tratamentul keratitelor herpetice. Cura nu trebuie să depășească 2–3 săptămâni, datorită toxicității locale.

În țările vest-europene se mai comercializează IDU într-o formă de aplicare locală de mare concentrație (40%), pentru tratamentul herpesului labial, genital și al Zonei Zoster, preparat parțial resorbabil, cu risc dacă este aplicat pe suprafețe extinse.

B.V.D.U. (Bromovinil-idoxuridina) este înrudită cu IDU, are mecanism de acțiune și indicații similare și aparent este mai puțin toxică.

4. **ARABINOZIZII** sunt analogi ai unor nucleotide din structura ADN viral (uneori și pe ARN-ul unor virusuri tumorale) care blochează procesul de replicare virală. În acest grup sunt cuprinse:

• VIDARABINA (adenin-arabinosid, Ara – A) și analogul său carbociclic Cyclaradina, active pe virusurile herpes-simplex și varicelo-zosterian, mai slabe pe virusul citomegalic. *In vitro* sunt active și pe unele virusuri pox, rhabdo etc.).

• CITARABINA (Citazin-arabunozid, Ara – C) este un preparat similar, mai puțin folosit decât precedentul.

• TRIFLORIDINA (Timidin-arahinozid) este un analog florinat, cu acțiune *in vitro* pe virusul herpetice 1 și 2, virusul citomegalic și virusul vaccinia, ca și pe unele adenovirusuri (mai slab). Se folosește doar în aplicații locale, topice, spre deosebire de celelalte preparate similare.

• GUANIN-ARABINOZIDUL *(Zovirax, Acyclovir)* și preparatele înrudite **Famcyclovir** și **Pencyclovir**, au mecanism similar de acțiune, cu unele diferențe de intensitate de la un virus la altul. ***Valacyclovir*** este un ester de acyclovir, care hidrolizează după absorbție cu eliberare de acyclovir.

Toate acționează după fosforilare intracelulară într-un derivat monofosfat, sub acțiunea thimidin-kinazei virale, pentru ca ulterior, sub acțiunea enzimelor celulare, monofosfatul să devină trifosfat de acyclovir, cu o concentrație în celula infectată de peste 40–100 ori mai mare decât în celelalte celule, reușind astfel să inhibe sinteza acidului nucleic la nivelul ADN-polimerazei și prin intercalarea trifosfatului în lanțul nucleotidic, unde se comportă ca un „cap de linie" stopează lanțul la nivelul respectiv.

Clinic, este indicat în terapia puseului eruptiv de herpes, atât ca primoinfecție, cât și în recidive, cu scurtarea evoluției și accelerarea remisiunii clinice; nu are efect de prevenire a noilor puseuri, neputând acționa decât pe virusul în replicare activă. Se mai folosește cu bune rezultate în tratamentul Zonei (herpes Zoster), fiind eficient atât asupra componentei dermitice, cât și asupra celei nevritice (sindromul algic), deși mai slab.

Dozele variază cu forma de administrare; poate fi aplicat local sub formă de unguente și creme, per os (2–4 g/zi la adult) sau i.v. (0,6–1,2 g/zi).

Comportă risc de toxicitate renală, mai ales în asocieri, uneori neurotoxicitate după doze foarte mari (cu titruri serice peste 25 mg/l) și în cazuri de deshidratare, administrate in bolus, sau de insuficiență excretorie preexistentă. Administrarea cronică (ani de zile) este în general bine tolerată, dar poate determina leucopenie cu neutropenie la copii.

5. RIVABIRINA (Virazole) este, de asemenea, un analog de guanozină. Inhibă replicarea unui număr mare de virusuri ARN și ADN *in vitro* (mixo-, paramixo-, arena-, bunya-, herpes, adeno-, pox-, retro- și tumorvirusuri) la diverse concentrații: la titruri mici (1–10 mg/ml) inhibă virusurile gripale, paragripale și virusul sincițial respirator, iar la concentrații de 10 ori mai mari, inhibă replicarea HIV în limfocite.

Antagonizează acțiunea zidovudinei, dar stimulează acțiunea dideoxinucleozidelor purinice (DDI, DDC).

Administrarea în aerosoli dă cele mai bune rezultate în infecțiile cu virusul gripal și sincițial respirator, iar parenteral în infecțiile cu virusul Lassa, Bunya și cu arenavirusuri.

Se pare că nu dezvoltă rezistență. Toleranța este precară: administrarea sistemică determină frecvent hemoliză extravasculară cu anemie secundară, iar la doze mari, supresie medulară pe linia roșie. Curele prelungite antrenează tulburări dispeptice, nervoase (cefalee, letargie, insomnie etc.) și limfopenie. Este contraindicat în sarcină, fiind teratogenă și gonadotoxică. Literatura de specialitate atrage atenția asupra riscului de toxicitate la personalul medical care aplică și conduce administrarea în aerosoli, prin scăparea în atmosferă a substanței (mai ales când se folosește cortul de oxigen) și de aceea se recomandă folosirea sistematică a măștilor.

6. FOSCARNET (Fosfono-format, Foscavir) este un analog anorganic de pirofosfat, ce inhibă replicarea herpesvirusurilor și HIV, chiar la tulpini rezistente pentru alte preparate (virusul citomegalic rezistent la Gancyclovir, herpesvirusuri rezistente la Acyclovir). În asociere cu alte preparate active se potențează reciproc.

Inhibă direct, fără intervenția enzimelor virale sau celulare, ADN polimeraza v. herpetice și revers-transcriptaza virusului HIV.

Poate dezvolta rezistență în administrare monoterapeută.

Demonstrează o nefrotoxicitate importantă, fapt ce restrânge mult folosirea sa (în special de tip tubulonefrotic). La peste jumătate din pacienți apare hipercreatininemie reversibilă, din a doua săptămână de tratament; s-au mai descris hiper și hipocalcemie secundară, hiper și hipofosfatemie, hipopotasemie, obligând la monitorizarea acestora pe toată durata tratamentului.

Este indicat în tratamentul retinitei citomegalice la pacienții imunodeprimați, în asociere cu Gancyclovir. Pare activ în tratamentul herpesului genital rezistent la Acyclovir sau Vidarabină, doze de 40 mg/kg la 8 ore, obținând vindecare rapidă în toate cazurile tratate, chiar pe fond de SIDA.

7. SORIVUDINA (Brivudina), (Helpin) este tot un analog de nucleozid cu bună acțiune asupra virusului varicelo-zosterian (*in vitro* de cca. 1000 ori mai puternic decât Acyclovirul). Mai este activ la concentrații mari pe virusul herpes simplex tip 1 și pe virusul Epstein-Barr și este ineficient pe virusul herpetic 2 și citomegalic.

Prin intervenția timidin-kinazei virale, se acumulează în celula infectată la concentrații de peste 40 de ori mai mari decât în celulele normale.

Se administrează oral cu resorbție satisfăcătoare, toleranță bună și fără efecte adverse notabile în curele scurte (rar tulburări dispeptice sau creșteri de transaminaze). Administrarea i.v. pare la fel de bine tolerată.

Este indicată în tratamentul formelor severe de zonă, în special la pacienții imundeprimați.

8. RIFAMPICINA demonstrează activitatea inhibitorie pe virusul varicelo-zosterian atât in vitro (la concentrații mult superioare titrurilor serice uzuale), dar și in vivo, probabil printr-o concentrație intracelulară. Efectul benefic se exprimă cam la 50% dintre pacienți, în special pe componenta dermitică, fără să influențeze sindromul algic. Efectul nu pare dependent de doză, ci mai degrabă de tipul de metabolism al pacientului. A fost introdusă în terapie de școala franceză de dermatologie, cu rezultate comparabile cu ale altor terapii consacrate.

9. INTERFERONII au fost descoperiți de Isaaks și Lindemann în 1957, dar au pătruns în terapie mult mai târziu. Sunt citokine naturale elaborate de orice celulă eucariotică ca răspuns la stimulări exogene extrem de diverse (ARN dublu spiralat, bacterii, protozoare, mycoplasme, palianioni și compuși organici micromoleculari, alte citokine sau anumiți factori de stimulare). Demonstrează o mare specificitate de specie animală și lipsa totală de specificitate antigenică (interferonul uman acționează doar la om, asupra oricărui agresor celular, indiferent de stimulul care l-a produs).

Clasic sunt descrise, după celula de origine, interferonii alpha (elaborați de leucocite), beta (elaborați de macrofage) și gamma (elaborați de limfocite). Această clasificare și-a pierdut semnificația, pe primul loc fiind tipul de activitate biologică demonstrată:

- activitate predominant antivirală (IFN alpha și mai slab beta);
- activitate antimitotică (IFN beta);
- activitate imunomodulatoare (IFN gamma).

Activitatea antivirală nu este directă, ca în cazul substanțelor precedente, ci prin stimularea factorilor celulari intrinseci de apărare antivirală a celulei infectate. Aceasta este multiplă, la mai multe niveluri, care diferă atât cu tipul celulei cât și cu tipul virusului infectant, deși nu în totalitate cunoscut. Se demonstrează un sinergism important de acțiune antivirală cu alte substanțe (antivirale propriu-zise, alte citokine, TNF etc.).

Ca mecanism de acțiune antivirală, prima etapă este fixarea IFN pe receptorii celulari (comuni pentru IFN α și β și separați pentru IFN γ). În urma penetrării celulei, aceasta va produce peste 20 de substanțe proteice, dintre care unele sunt specific activ antivirale, de la inhibarea penetrării sau „dezbrăcării" virusului de anvelopa protectoare, sinteza sau metilarea ARN mesager translația proteinelor virale și/sau asamblarea lor cu eliberarea noilor virioni.

Dintre aceste substanțe, constant implicate sunt 2–5 oligoadenilat–sintetaza, o proteinkinază, ca și o phospho-diesterază ce blochează ARN de transfer.

Toți interferonii, dar în grade diferite, conlucrează stâns cu alte componente ale sistemului imun:

• IFN α poate fi produs și de macrofage, iar la rândul lui stimulează activitatea acestora, fagocitoza și activitatea citolitică;

• IFN γ mărește exprimarea receptorilor la suprafața LT, iar LT stimulează producția de interferon; inhibă sensibilizarea de tip întârziat și blastogeneza limfocitară prelungind supraviețuirea grefelor, sporește elaborarea de citokine proinflamatorii; la concentrații mici stimulează, iar la concentrații mari deprimă anticorpogeneza, având efect imuno-modulator, stimulează activitatea citotoxică a limfocitelor NK și cea intermediată de anticorpi, stimulează activitatea macrofagelor și fagocitoza în general, dar inhibă migrarea macrofagelor, stimulează exprimarea membranară a antigenelor de histocompatibilitate, inhibă creșterea microorganismelor intracelulare, sporește eliminarea de histamină sub acțiunea Ig. E, stimulează exprimarea receptorilor Fc pe suprafața celulelor imunologic-active, inhibă creșterea celulelor cu multiplicare rapidă și are multe alte efecte indirecte.

În acest fel, interferonii demonstrează o dublă activitate antivirală:

- directă, prin înarmarea celulei infectate;
- indirectă, prin modularea răspunsului imun.

Folosirea terapeutică este limitată de efectele adverse importante:

- supresie hematopoietică, cu neutropenie și trombopenie;
- neurotoxicitate (somnolență, stare confuzională, perturbări EEG, mai rar convulsii și comă).;
- astenie mare și anorexie cu scădere ponderală;
- mialgii difuze;
- disfuncție tiroidiană și tiroidită autoimună;
- hipotensiune, aritmii, cardiomiopatie;
- creșterea transaminazelor și trigliceridelor,;
- alopecie;
- proteinurie și insuficiență renală, nefrită interstițială;
- formare de autoanticorpi;
- reacție locală în administrarea subcutanată (edem, infiltrat);
- reacție generală: sindrom pseudogripal cu febră de cauză centrală, frisoane, cefalee, mioartralgii, greață și vomă, chiar diaree, în special în primele 1–2 săptămâni de tratament, după care se poate instala o toleranță mai bună;
- apariția de anticorpi neutralizanți anti-IFN exogen, uneori și endogen, cu anularea efectului terapeutic.

Indicațiile clinice: IFN recombinant (produs prin inginerie genetică) sau natural (obținut prin culturi de celule umane) este folosit în următoarele tratamente: în *Condyloma acuminatum*, hepatite cronice cu virus C și B, sarcomul Kaposi la bolnavii de SIDA, unele cancere, boala granulomatoasă cronică, scleroza multiplă și altele (în studii pilot).

Dozele și schemele de tratament variază, dar în general se administrează subcutanat câte 1–3 (uneori 10) milioane u/zi de 2 sau 3 ori pe săptămână, pe o perioadă de 4–6 luni. În tratamentul vegetațiilor veneriene se poate inocula intralezional cu rezoluție uneori totală, cu sau fără terapie sistemică concomitentă. S-a mai încercat aceeași terapie și în verucile vulgare.

Pentru infecții respiratorii cu rino – și corona-virusuri, virusul sincițial respirator, și chiar cu virusul gripal, a fost administrat intranazal, dar cu rezultate slabe.

10. PREPARATELE ANTI-HIV. Deși prezentate *in extenso* la capitolul ce tratează infecția HIV și SIDA, se impune acum doar o trecere în revistă, cu precizarea mecanismului de acțiune a fiecărui preparat.

AZIDOTIMIDINA (Zidovudina, AZT) este un analog de nucleozid ce inhibă specific activitatea reverstranscriptazei virale a HIV1, HIV2, HIV0, HTLV1 și alte retrovirusuri de la mamifere. Acțiunea se exprimă doar asupra virusului în replicare, nu asupra stadiului de provirus și nici asupra răspândirii virusului prin formarea de celule gigante. Se potențează cu ajutorul altor preparate antivirale (Didanosină, Zalcitabină, IFN, Foscarnet etc.), dar este antagonizată de Ribavirină.

DIDANOSINA (D.D.I. sau dideoxi-inosina) este din aceeași categorie de analogi de nucleozid, cu activitate anti-reverstranscriptază, dar mai slabă decât AZT (de 10–100 ori) și mai puțin toxică. Se poate asocia cu AZT, având efect sinergic.

ZALCITABINA (D.D.C. sau dideoxi-citidina), ca și precedenta, este tot un analog de nucleozid cu activitate inhibitorie asupra reverstranscriptazei virale, chiar și pe virusurile HIV rezistente la AZT, și pare mai activă ca aceasta pe celulele infectate în stare de repaos. Cele mai bune rezultate se obțin în asocierile cu AZT.

LAMIVUDINA (3TC), recet introdusă, demonstrează eficiență și în tratamentul hepatitelor cronice cu virus B. Este tot un analog de nucleozid, ce inhibă, în cazul HIV, reverstranscriptaza.

STAVUDINA (D.4T, Zerit) este tot un analog de timidină, dar spre deosebire de AZT este mult mai puțin toxică, neinterferând metabolismul celular al timidinei (acționează intracelular după o prealabilă fosforilare la trifosfat, ultimul fiind etapa efectoare) și nici nu afectează ADN polimerazele celulare. Lucrează selectiv pe replicarea virală în două direcții:

- blochează reverstranscriptaza;
- blochează sinteza ADN viral, comportându-se ca un cap de linie în lanțul de asamblare.

Se antagonizează cu AZT, nefiind posibilă asocierea lor.

Ca efecte adverse, se semnalează neuropatia senzorială hiperalgică, reversibilă după întreruperea tratamentului, majoritatea pacienților tolerând apoi continuarea cu doze mai mici. Doza de 0,5–1 mg/kg zilnic (minim activă, maxima fiind de 4 mg/kg/zi) reduce substanțial incidența acesteia. Alte efecte, rare și lipsite de importanță, sunt: anemie moderată, hipertransaminazemie, febră, astenie și stare depresivă, cefalee, tulburări dispeptice.

Este indicată la pacienți cu CD. 4 sub 400/mmc (chiar sub 300), rezistenți la terapia cu AZT (singură sau cu Didanosină).

În aceeași categorie de inhibitori ai reverstranscriptazei, sunt în diferite faze de experimentare și următoarele:

- Fluorotimidina (FLT);
- azidouridina (AZDU);
- derivați de adenină.

Preparatele anti-protează virală care modifică structura poliproteinei virale sunt:

– Saquinavir;
– Indinavir;
– Ritonavir;
– Nelfinavir ș.a.

Aceste preparate pot fi asociate cu inhibitoare ale reverstranscriptazei, acțiunea bipolară asupra virusului promițând efecte mai bune și durabile. Sunt recent introduse ca experiment clinic pilot, cu mare probabilitate de lansare în terapeutică.

11. **Ganciclovir** (DHPG, Cytovene) este un analog de guanozină care diferă de Acyclovir prin adaosul unui radical hidroximetil. Deși păstrează activitatea asupra tuturor virusurilor herpetice, se remarcă prin acțiunea deosebit de mare **asupra virusului citomegalic** (de 10–50 de ori mai mare față de celelalte virusuri herpetice). Se poate asocia cu Foscarnet având activitate sinergică, dar se antagonizează (*in vitro*, posibil și *in vivo*) cu Didanosină și Zidovudină – în special în ceea ce privește efectul anti-HIV al acestora, AZT având și efect invers pe virusul citomegalic.

Se administrează odată pe zi i.v., doar la pacienții în situații limită (amenințătoare cu moartea) de infecții CMV, pe teren imun-deprimat, din cauza efectelor adverse importante (supresie medulară importantă cu neutropenie și trombocitopenie la 20–40% dintre cei tratați).

Datorită limitelor preparatelor antivirale (spectru îngust, toxicitate importantă), accentul terapeutic cade, de necesitate, pe:

– măsurile profilactice, de împiedicare a îmbolnăvirii;
– măsurile de terapie imună, prin exploatarea acțiunii specifice a anticorpilor față de agentul patogen respectiv.

4.4. TRATAMENTUL IMUN

Posibilitățile de combatere a infecției potențiale, ca efect profilactic, sau declarate, ca efect terapeutic, se extind și în afara ariei medicamentoase, prin valorificarea mijloacelor biologice de apărare ale organismului. În această direcție se conturează trei tipuri de posibilități:

– **terapia imunomodulatoare** care intervine asupra propriilor capacități de apărare ale organismului, cel mai des în sens stimulator, recurgând fie la preparate medicamentoase, fie la preparate biologice;

– **terapia imună propriu-zisă**, prin care organismul este suplimentat cu anticorpi preformați (terapie pasivă) sau îi este stimulată apariția propriilor anticorpi specifici (terapia activă);

– **terapia imunosupresoare**, prin care este deprimată temporar, uneori total, reacția imună a organismului – cu aplicare în patologia autoimună, dar și în stări de hipersensibilizare sau de anafilaxie.

4.4.1. Tratamentul imuno-modulator

Termenul „imunomodulare" nu este poate corect în totalitate, având în vedere posibilitățile limitate de acțiune, dar subliniază modalitatea indirectă de acțiune, prin interpunerea – ca element efector a reacției imune de apărare; sensul adecvat al termenului ar fi de imunostimulare, cu rezerva că reacția organismului este diferențiată după stare prealabilă intervenției:

– stimulează cu precădere capacitatea scăzută de răspuns imun;

– efectul este cu atât mai mic cu cât capacitatea imună a organismului este mai puțin afectată;

– nu deprimă reacțiile hiperergice (aceasta aparține categoriei de preparate imunosupresoare).

A.S. Fauci a definit imunomodulatorii ca „substanțe biologice sau nonbiologice, care influențează direct o funcție imună specifică sau modifică una sau mai multe componente ale sistemului imun-regulator, pentru a obține un efect indirect asupra unei funcții imune specifice".

Imunomodulatorii se pot împărți în 5 grupe:

• produse biologice naturale – ca citokine, interferoni, factori de stimulare a colonizării și hormonii timici;

• anticorpii monoclonali sau antagoniștii de receptori care blochează acțiunea citokinelor inflamatorii;

• imunoglobuline, mai puțin ca substituent la pacienții deficienți, cât mai ales ca regulator în plus sau în minus al răspunsului imun;

• corticosteroizii – la doze superioare celor substitutive;

• compușii sintetici imunomodulatori.

Sunt deosebit de numeroase preparatele în studiu de laborator *in vitro, in vivo* pe animal, fără ca acestea să treacă în patrimoniul terapeutic uman (încă).

Pentru folosință în clinia umană, sunt comercializate următoarele:

Preparate biologice:

1. *Factorul stimulator al colonizării granulocitelor* (G-CSF) este o glicoproteină acidă cu 174 aminoacizi, produs recombinant și comercializat sub diverse denumiri (Neupogen, Amgen ș.a.), destinat pacienților granulopenici – în special în urma unor chemoterapii antitumorale sau prin efect idiosincrazic medicamentos.

2. *Factorul de stimulare al colonizării granulocitelor și macrofagelor* (GM-CFS) are 127 aminoacizi, fiind obținut de asemenea ca produs recombinant sub numele de Sagramostin (Leukine, Prokine); este destinat profilaxiei infecției la pacienții supuși transplantului de măduvă osoasă.

3. *Factorul de stimulare a macrofagelor* (M-CSF) – lansat tot ca produs recombinant, este destinat terapiei infecțiilor la pacienții cu transplant de măduvă. Se semnalează posibila inducere a trombocitopeniei.

4. *Interleukina 3* a fost cunoscută anterior ca factor de multistimulare colonială, deoarece stimulează mai multe linii celulare la pacienții cu depresie umană avansată (SIDA). Este în studiu un produs hibrid, asociat, de IL.3 și GM-CSF sub numele codificat de PIXY.321.

5. *Eritropoietina* (EPO) se comercializează ca produs recombinant sub numele de Epoetin – alfa și este destinat pacienților cu anemie secundară din insuficiența renală cronică, sau medicamentoasă (cazul bolnavilor de SIDA tratați cu AZT).

6. *Interferonii* – prezentați deja pentru acțiunea antivirală sunt considerați și imunomodulatori. Indicațiile principale în clinica umană sunt:

a) interferonul α2a – în tratamentul sarcomului Kaposi la bolnavii de SIDA (Roferon –A);

b) Interferonul α2b – (Intron -A) de asemenea în sarcomul Kaposi, în hepatitele cronice cu virus B și C și în *Condiloma acuminatum;*

c) Interferonul αn3 – în terapia infecțiilor cu virusul *Papiloma (Condiloma acuminatum);*

d) interferonul γ – preparat recombinant (Actimune) folosit în boala granulomatoasă cronică, în cazul infecțiilor stafilococice, dar și în alte cazuri de infecție severă:
– plăgi severe traumatice infectate, infecții severe cu microorganisme intracelulare (leishmanioză viscerală, lepră, infecții cu *Mycobacterium avium* complex – în toate cazurile ca terapie asociată antibioticelor).

7. *Interleukina 1* (IL.1) – sunt în studiu posibilitățile de atenuare a rolului ei în procesul inflamator din infecțiile sistemice și ca terapie adjuvantă nespecifică în diverse infestări bacteriene.

8. *Interleukina 2* (IL.2) este administrată în tratamentul metastazelor de carcinom renal (sub numele generic de Aldesleukin- Proleukin), dar și în alte forme de cancer, deseori împreună cu limfocite killer activate; datorită stimulării secundare a producției de TNF (cașectină) crește riscul accidentelor infecțioase, mai ales stafilococice, și obligă la o terapie asociată cu Dexametazonă (care scade producția de TNF).

9. *Imunoglobuline* de uz i.v. au foarte multe indicații terapeutice:

– deficiențe primare de imunoglobuline (X-linked agammaglobulinemia, diverse deficite parțiale sau complexe severe, X-linked deficiența cu hiepergammaglobulinemie M, sindromul Wiskott-Aldrich și ataxia-telangiectazia);

– deficitele globale la copiii prematuri;

– SIDA la copii și tineret;

– la copiii cu leucoză limfatică cronică;
– la pacienții după transplant de măduvă osoasă;
– în asociere cu Gancyclovir la pacienții după transplant de organ;
– în asociere cu aspirină la pacienții cu boala Kawasaki;
– purpura trombocitopenică imună.

10. *Glucocorticoizii* sunt imunsupresori, se folosesc la doze suplimentare celor antiinflamatoare și deseori sunt folosiți în terapia de necesitate a unor complicații.

11. *Blocanții de citokine* sunt în faze experimentale avansate, existând perspectiva abordării lor în clinica umană. Aceștia sunt:
– anticorpi monoclonali anti-endotoxină;
– anticorpi monoclonali anti-TNF;
– receptori solubili pentru IL-1;
– receptori solubili pentru TNF;
– antagoniști de receptori IL-1 etc.

Preparate medicametoase

1. *Pentoxifillina* este un derivat de metil-xantină cu acțiune in vitro de scădere a eliberării de TNF de către macrofagele stimulate de către endotoxină și prezintă concomitent unele acțiuni de diminuare a efectelor inflamatoare ale TNF și ale unor citokine asupra neutrofilelor. A fost testată pe voluntari cu efecte similare, astfel că este indicată în:
– prevenirea insuficienței renale la pacienții cu transplant de măduvă, care primesc Amfotericină B și Ciclosporină;
– prevenirea toxicității de transplant;
– tratamentul preumoniei idiopatice la pacienții cu transplant de măduvă osoasă.

2. *Cimetidina* a dovedit o acțiune de diminuare a activității limfocitelor T supresoare la pacienți cu herpes Zoster (la care a grăbit vindecarea și remisiunea durerilor), ca și la persoanele imunodeprimate cu herpes simplex; la bolnavii cu SIDA ameliorează curba ponderală, febra și diareea.

3. *Hormonii timici* (Thimosinele). Substanțele extrase din timus demonstrează o serie de efecte ca:
– induc formarea de IL.1, IL.2, IFNα și IFNγ.
– timosina 1 sporește eficiența vaccinurilor antigripal și antihepatitic B la cei cu insuficiență renală cronică hemodializați;
– ameliorează evoluția pacienților cu hepatită cronică tip B;
– sunt în studiu asocierile cu IFN în terapia hepatitelor cronice cu virus C, cu interferon și Zidovudină la bolnavii cu SIDA, ca și cu Zidovudină și IL.2 în SIDA;
– Timopentina (pentapeptid din structura thipoetinei naturale) stimulează IL.2 și activitatea macrofagelor.

4. *Ditiocarb* este un compus cu acțiune chelatoare și antioxidantă încercat în studiu dublu orb în SIDA, dar fără efecte convingătoare.

5. *Rodilemid* – produs original românesc, care conține EDTA și un complex vitaminic B, cu efect chelator. Se discută rolul oligoelementelor în imunomodulare, dar aplicarea în terapie nu dă rezultatele scontate.

6. *Linomide*, cunoscută și sub numele codificat LS-2616, a fost studiată pe un lot de pacienți cu transplant de măduvă; s-a observat: crește numărul și activitatea celulelor NK, numărul macrofagelor, ca și producția de TNF, IFNα și IL.1. La șobolani anulează efectul protector al ciclosporinei, de prevenire a rejetului de grefă.

7. *LF.1695* este un produs de sinteză cu moleculă mică, în curs de experimentare clinică în SIDA. La animalele cu ablație de măduvă osoasă grăbește recuperarea, diferențierea LT, proliferarea limfocitelor și sporește eliberarea de IL.2 de către limfocitele activate, ca și a producției de leucotriene B.8 de către macrofage *in vitro*.

Alte preparate ca ***Levamisol, Isoprinosine*** sunt recomandate cu insistență de casele producătoare, mai ales în infecții virale respiratorii, dar nu beneficiază de un studiu real de eficiență clinică.

Levamisolul pare a fi eficient în tratamentul poliartritei reumatoide în doze de 150 mg zilnic timp de 1–3 luni sau intermitent, câte 150 mg/zi la 3 zile, la interval de 1–2 săptămâni timp de 3–6 luni.

8. *Extractele bacteriene nespecifice* (Polidin, Aerodin, Bronhodin Imunostimulator bacterian cu Candida, Vaccinul polimicrobian Delbet, Imunostimulentul Sre Cornebacterium Parvum, Orostim, Cantastm – produse autohtone, ca și Bronhovaxom și Urovaxon etc.) nu sunt decât mijloace de declanșare nespecifică a reacției de apărare prin activarea macrofagelor și eliberare de IL.1 și TNF. Sunt indicate în terapia infecțiilor cronice torpidizate (infecții cronice de focar – sinusale, genitale, orofaringiene, etc.), ca și pentru profilaxia infecțiilor iterative respiratorii la persoane cu deficit de apărare locală.

Toate aceste preparate sau produse biologice sunt administrate ca terapie adjuvantă, în asociere cu terapia antibacteriană (respectiv antifungică sau antivirală) întregind răspunsul terapeutic.

4.4.2. Terapia imună propriu-zisă

Terapia imună propriu-zisă se deosebește esențial de cele prezentate, prin două caractere definitorii:
– demonstrează specificitate strictă de acțiune, de tip anti-gen-anticorp;
– pot rezolva de sine stătător o infecție potențială sau actuală, fără intervenția (uneori imposibilă) a antibioticelor.

Practic, este vorba de seruri și vaccinuri.

I. Serurile terapeutice conțin anticorpi specifici preformați, cu acțiune imediată după administrare. După specia animală de origine sunt:
– seruri homologe (umane) – serul de convalescent (abandonat);
– imunoglobulinele specifice hiperimune (antitetanice, antirabice etc.) și, într-o oarecare măsură, și gamaglobulinele standard în concentrație de 10 sau 16%.

– seruri heterologe (recoltate de la alte specii animale) – cele mai vechi, și în mare măsură înlocuite cu imunoglobulinele hiperimune, sau în curs de prelucrare înaltă până la despecificare, din cauza riscului de accidente anafilactice la administrare.

Serurile heterologe actuale (**tabelul nr. 13**) sunt recoltate de la animale hiperimunizate activ, astfel că plasma acestora posedă un grad mare de protecție prin anticorpi specifici. După recoltare sunt supuse unor prelucrări de desalbuminizare și concentrare (prin care se elimină componentele inutile din ser și se păstrează doar imunoglubulinele M și G care suportă anticorpii), iar prin proceduri de rafinare suplimentară se debarasează de o sumă de fracțiuni antigenice secundare, foarte aproape de stadiul ideal de *despecificare*.

Toate aceste prelucrări conferă serurilor actuale:

– o mai mare posibilitate de păstrare îndelungată (unele sunt furnizate în stare liofilizată, cu solubilizare extemporanee, cu ser fiziologic, înaintea administrării);

– un risc mai mic de accidente la administrare (de tip anafilactic) în funcție de urgență putând fi administrate i.v., i.m. (cel mai frecvent) sau subcutanat.

Indicațiile sunt: – profilactice;
– terapeutice.

Profilactic, se administrează post-accident în cazul plăgilor cu risc tetanigen și rabigen mare, al plăgilor provocate de mușcătura șerpilor veninoși sau scorpionului etc., situații în care protecția trebuie să fie imediată și totală, neputându-se aștepta apariția propriilor anticorpi post vaccinare. Dozele sunt variabile în funcție de preparat și de calitatea serului – (prezentate la capitolele respective), iar administrarea se face o singură dată. Locul administrării poate varia, mulți autori recomandând ca 1/3 din cantitatea necesară să fie administrată perilezional, ca un baraj imun în calea difuziunii toxinelor, iar restul i.m.

Curativ, se administrează în boală declarată, cu cât mai devreme cu atât șansele de succes fiind mai mari (în difterie, tetanos, botulism și în mai mică măsură în cangrena gazoasă și antrax). Dozele terapeutice sunt, de obicei, cu mult mai mari decât cele profilactice.

Durata protecției conferite, între 7 și 16 zile, este limitată de rata inactivării (prin complexe imune) și eliminării lor din organism (proces accelerat la persoanele ce au mai venit în contact cu seruri heterologice în antecedente). Din această cauză, imediat după ser va începe și vaccinarea bolnavului, astfel ca anticorpii proprii să-i înlocuiască rapid pe cei de împrumut, fără risc pentru bolnav.

Din cauza riscului de accident prin sensibilizare prealabilă sau la primul contact (șoc la proteină străină), se recomandă ca administrarea serurilor heterologe să fie făcută după o prealabilă desensibilizare.

Desensibilizarea. Judecând prin prisma mecanismului biologic, nu este o reală desensibilizare, ci doar un artificiu biologic de moment, în măsură să împiedice evoluția către un accident imunologic major.

Desensibilizarea adevărată realizează, prin administrări în cantități foarte mici dar repetate (la intervale de 24–48 de ore), apariția în organism a unor anticorpi de tip Ig. M sau chiar Ig.G față de substanța pentru care persoana în cauză prezintă sensibilizare. Acești anticorpi induși vor reuși blocarea receptorilor specifici, astfel încât să nu mai fie posibilă legarea de Ig.E – care o dată fixate pe receptori, alterează membranele mastocitelor cu degranularea lor și eliberarea brutală și masivă de amine vasoactive (histamină, serotonină, kinine ș.a.) cu evoluție dramatică spre șoc. Prin această tehnică, pacientul redevine tolerant la substanța în cauză pe o perioadă îndelungată, chiar pe viață.

În cazul nostru, termenul de desensibilizare este sugerat de modalitatea asemănătoare de lucru, prin administrarea repetată de cantități foarte mici și progresive din serul heterolog, dar la intervale foarte scurte (15–20–30 min.) se induce un gen de „toleranță imunologică" tranzitorie.

Tabelul nr. 13 – Serurile imune comercializate în țara noastră

Denumirea serului	Indicația
1. Ser antidifteric purificat și concentrat 20.000 u/fiolă	terapeutic, în difterie
2. Ser antitetanic purificat și concentrat 20.000 u/fiolă	profilactic și terapeutic în tetanos
3. Ser anticangrenos polivalent:	
– anti perfringens 10.000 u	terapeutic în cangrena gazoasă
– anti oedematiens 10.000	
– anti septicum 6.000 u	
– anti histoliticum 4.000 u	
4. Ser antirabic purificat și concentrat 1.500 u/fiolă	profilactic în plăgi mușcate, cu risc rabigen
5. Ser antibotulinic polivalent	
– anti toxină A 20.000	
– anti toxină B 5.000	
6. Ser antibotulinic monovalent	idem
7. Ser antiviperin	profilactic în caz de mușcătură de viperă
Seruri cu indicații speciale	
8. Ser antiperfringens purificat și concentrat 10.000 u/f	
9. Ser antipiocianic purificat și concentrat (hexa și pentavalent) 1.500 u/fiolă	terapeutic în infecții severe cu germenii respectivi
10. Ser antistafilococic purificat și concentrat 3.000 u/ml	
11. Ser antidizenteric polivalent 4.000 u/fiolă	
12. Ser anticărbunos 20 ml/f.	

Sunt posibile două scheme, în funcție de rezultatul testului de toleranță. Acesta se face prin inocularea i.d. pe fața anterioară a antebrațului a unei doze de 0,1–0,2 ml din diluția 1/1000 de ser cu citire rapidă (la 30 min.). Nu se citește mai devreme, fiind necesar un timp înaintea stingerii reacției fiziologice de tip reflex de axon, ce apare în cazul oricărui traumatism cutanat. În cazul existenței anticorpilor ***circulanți,*** (anti-proteina din ser, cel mai des proteină de cal), la locul respectiv se produce hiperemie, tumefacție edematoasă sau chiar infiltrat de tip inflamator. Un test de toleranță pozitiv obligă la o schemă de desensibilizare largă, desfășurată pe durata a 10–12 de ore și la administrarea cu precauții suplimentare; testul negativ permite administrarea doar pe o schemă redusă, de tip **Bezredka,** obligatorie pentru a elimina orice neșansă de accident, la persoane cu reactivitate ceva mai atenuată sau întârziată la testul de toleranță.

Schema Bezredka continuă testul de toleranță prin repetarea inoculărilor pe fața anterioară a antebrațului (piele fină, permițând vizualizarea facilă a reacției imune), din 30 în 30 de min., a câte 0,1 ml din diluții de ser din ce în ce mai mici (inițial 1/1000, apoi 1/100, 1/10, 1/1). La diluția de 1/100 se vor face inoculări subcutanate (nu intradermice, din cauza factorului de iritație propriu al serului, ceea ce ar duce la interpretări de reacție fals pozitivă).

Se continuă cu administrarea de ser 1/1 (ser nativ) i.m. 0,5 ml și apoi se administrează, după 3o min., întreaga cantitate necesară. Aceasta se va efectua în coapsă sau deltoid și ***nu în fesă,*** pentru a fi posibil, în caz de șoc anafilactic, să se aplice un garou deasupra locului respectiv, în vederea întârzierii absorbției și asigurării timpului de acțiune a măsurilor de desocare.

Schema lărgită de desensibilizare se impune după un test de toleranță pozitiv. Constă în administrarea repetată, din 15–20 min. în 15–20 min., id. sau sc. pe fața anterioară a antebrațului, a unor doze progresive (0,1, 0,2, 0,3, 0,5 ml) din fiecare treaptă de diluție, începând cu 1/100.000 sau 1/1.000.000. Fiecare nouă inoculare se face după citirea reacției la inocularea precedentă și numai în caz de răspuns negativ. Orice reacție inflamatorie obligă la reluarea administrărilor de la cea mai mare diluție. Dacă procedura se desfășoară fără incidente până la diluția 1/1, se vor administra 0,5 ml i.m. din serul nediluat (1/1) iar înainte de administrarea întregii cantități, pentru o mai mare siguranță se va administra i.m. o fiolă de Romergan – și i.v. în perfuzie timp de o oră, 200 mg hidrocortizon hemisuccinat.

Această „desensibilizare" nu induce toleranță decât pentru momentul imediat administrării și nu pentru mai târziu; prin introducerea repetată a acelor cantități foarte mici de proteină străină – cu rol de antigen, comparativ cu cantitatea foarte mare de anticorpi circulanți, se dirijează formarea de complexe imune „blocate" (în locul echivalenței moleculare 1 la 1 între Ag. și anticorp, se formează la o moleculă de Ag complexe în exces de anticorp – 3–4 molecule cu mascarea sau blocarea situsurilor de fixare pe membrana mastocitelor).

Prin repetare se realizează consumul de moment al anticorpilor existenți în circulație, sub forma complexelor blocate, astfel că mai târziu, introducerea unei foarte mari cantități de Ag pe terenul „curățat" de anticorpi, se vor mai forma poate complexe imune, dar tot inechivalente, în exces de antigen – tot blocate și fără risc de alterare a membranelor mastocitare și reacție anafilactică.

După administrarea serului, pacientul își va relua starea de intoleranță pentru viitor.

Dezavantajele serurilor imune heterologe

Pe lângă inconvenientele legate de riscul reacției anafilactice, serurile mai comportă și riscul unei reacții celulare de tip întârziat, sub forma „bolii serului". Această reacție este de obicei localizată, sub forma unor placarde urticariene apărute la 6–8 zile după administrare în locurile de injecții (în principal unde a fost introdusă cantitatea de ser nediluat, dar frecvent și pe antebrațe, unde s-au făcut injecțiile de desensibilizare). Mai rar, reacția este generalizată, cu exantem urticarian, febră, alterarea importantă a stării generale, chiar cu afectare viscerală (insuficiență renală), afectarea inflamatorie a articulațiilor de tip reumatoid, manifestări nervoase, nevrite periferice sau chiar encefalită). Corespunde unui tablou de boală acută de complexe imune. Persoanele sensibilizate anterior au toate șansele de a face mai frecvent această reacție, uneori accelerată (la 3–5 zile) și severă.

Acest accident – adevărată complicație – poate fi parțial prevenit prin antihistaminice administrate după 48 de ore de la inocularea serului (se reușește atenuarea fenomenelor) și tratat cu antihistaminice și corticoterapie, timp de 5–7 zile. Există și cazuri letale.

Un alt mare dezavantaj este durata scurtă de protecție conferită de serurile heterologe, în general de 12–16 zile, de multe ori scurtată la 7–8 zile, fapt ce obligă la imunizarea activă și accelerată a bolnavului.

Serurile imune homologe nu mai există ca atare, ci sub o formă evoluată, prezentându-se doar componenta de imunoglobuline ce suportă anticorpii specifici (serurile de convalescent, pe lângă risul de transmitere a unor virusuri hepatice, HIV ș.a., erau și dificil de asigurat, necesitând un volum mare, cu respectarea compatibilităților de grup sangvin etc.).

Gamaglobulinele se recoltează de la populația adultă, donatori de sânge, și uneori de la parturiente, din sângele pierdut la naștere.

Sunt comercializate sub mai multe forme:

• gamaglobulinele standard, cu concentrație de 10% sau 16%, ce cuprind un mozaic de anticorpi la diferite concentrații; sunt utilizate destul de rar, în profilaxia rujeolei (la copii nevaccinați), rar a hepatitei A și frecvent în profilaxia nedirijată a infecțiilor respiratorii la copii;

• gamaglobulinele hiperimune specifice, cu un conținut ridicat de anticorpi specifici, recoltate de la persoanele hiperimunizate activ (niciodată de la foști bolnavi); ele vor fi folosite specific în bolile respective.

În țara noastră se comercializează mai multe tipuri de imunoglobuline specifice hiperimune:

- antitetanice;
- antirabice;
- antirujeoloase;
- antizosteriene;
- antirubeolă (din import);
- antiurliene;
- antivariolă;
- antipertusis;
- anti HBs (din import);
- anti Rh.O.

Prezintă avantajele: – un volum mic și o eficiență superioară (datorită concentrării ridicate);

– durată mare în organism, în jur de 20–40 zile;

– toleranță perfectă, fără risc de accidente anafilactice sau de boală a serului;

– posibilitatea de păstrare îndelungată (peste 6 luni) fără risc de degradare (la rece).

• gamaglobulinele de uz intravenos sunt lipsite de specificitate de acțiune. Prin tehnicile lor de preparare sunt jumătăți de Ig.G care păstrează doar fragmentul Fab, având unele acțiuni particulare:

– activitate antiinfecțioasă nespecifică, de spectru larg;

– stimulează complementul și alte mijloace de apărare nespecifică;

– acțiune opsonizantă.

Au o foarte scurtă durată în organism, eliminându-se în 24 de ore.

Sunt folosite ca terapie adjuvantă în infecții sistemice severe, în boala Kawasaki, în cazurile de SIDA la copii etc. Sunt contraindicate la persoanele cu anticorpi anti-Ig.A, câștigați după administrări repetate, substitutive pentru deficiențe de Ig.A.

Vaccinurile

Ca definiție, sunt preparate ce conțin agenți patogeni omorâți sau inactivați sau fragmente antigenice ale acestora, destinate să provoace apariția în organism a anticorpilor specifici.

Prima vaccinare a fost realizată în secolul al XVIII-lea de către Jenner, prin administrare de virus vaccinal – cu imunizare încrucișată împotriva variolei.

Vaccinurile sunt de mai multe tipuri:

1. vaccinuri cu germeni vii:

– vaccinul antivariolic – conține virus vaccinal ***nativ***, cross-reacting cu virusul variolic.

– vaccinuri cu ***virus viu atenuat*** (atenuarea se obține în principiu, prin cultivarea în nenumărate pasaje pe gazdă neumană, până la pierderea patogenității).

În această categorie întâlnim:
- vaccinul antirujeolic;
- vaccinul antirubeolic;
- vaccinul antivaricelos;
- vaccinul antipoliomielitic oral (tip Sabin).

2. vaccinuri totale, dar cu **germeni omorâți:**

• vaccinul antirabic conține o tulpină de virus atenuat – „virus fix" – prin pasaje repetate intracerebral la șoricei, cultivată și apoi inactivată chimic cu betapropiolactonă.

Cultivarea se face:
- pe ou embrionat – pentru animale;
- pe creier de șoricei nou-născuți, lipsit de mielină (vaccinul furnizat de Institutul Cantacuzino);
- pe culturi de celule umane – cel mai bun, lipsit de riscul unor efecte adverse de tip encefalită post vaccinală.

• vaccinul pertusis (înglobat în DTP);
• vaccinul anti-hepatitic A (virus omorât);
• vaccinul antibrucelic;
• vaccinul polimicrobian Delbet;
• vaccinul antipneumococic polivalent;
• vaccinul antigonococic;
• autovaccinurile (anti – *E. coli* etc., folosind tulpina izolată de la bolnav și omorâtă după cultivare în laborator).

3. Vaccinuri ce conțin ***părți ale agentului patogen***

– vaccinurile de tip toxoid (conțin anatoxină – toxină inactivată dar cu imunogenitate păstrată):
- antidifteric;
- antitetanic;
- anatoxină stafilococică.

– vaccinurile anti-HBs de primă generație (conține antigen HBs concentrat și purificat, recoltat din plasma purtătorilor aparent sănătoși de antigen). Azi este depășit de:

– vaccinurile recombinante, prototipul fiind vaccinul anti-HBs de generația a III-a (antigenul HBs izolat și purificat a fost introdus, prin tehnici de inginerie genetică, în genomul unor bacterii nepatogene: *Escherichia coli, Zacharomices cerevisiae* etc.). Acestea multiplică în scară logaritmică antigenul ce va fi ulterior extras, purificat și disponibil în cantitățile necesare unui program de imunizare în masă.

– noul vaccin pertusis, lansat în Japonia și în curs de extindere în toată lumea, conține o parte a peretelui bacterian identificată drept structura antigenică a germenului.

Vaccinurile sunt folosite mai ales în scop profilactic, pre accident, mai rar și post accident, și uneori chiar în cursul bolii declarate (în difterie, tetanos) pentru a induce anticorpi protectori antitoxici, în locul celor heterologi, cu eliminare rapidă.

Indicațiile, contraindicațiile și schemele de administrare vor fi prezentate la capitolele respective.

4.5. INFECȚIA PE TEREN IMUNODEPRIMAT

Este bine cunoscut faptul că patologia modernă diferă mult de situația „clasică", cunoscută din scrierile de specialitate ale începutului de secol, nu numai printr-o lărgire deosebită a orizontului cunoștințelor medicale, ci în mod real prin apariția unor aspecte noi de patologie. Printre acestea se înscrie și infecția pe teren imun deprimat.

Această patologie a devenit curentă, atât prin creșterea demografică, cât și prin sporirea procentuală a celor cu un anume handicap de apărare, prin:

– sporirea duratei vieții, cu apariția perioadei de declin prin epuizare biologică și imună;

– sporirea numărului persoanelor de orice vârstă cu boli debilizante, menținute în viață grație progreselor terapeutice;

– apariția în număr tot mai mare a cazurilor de transplant de organe, în condiții de imunosupresie medicamentoasă;

– un număr tot mai mare de pacienți recuperați după boli – altădată letale – cu prețul unor sechele cu răsunet imunitar;

– extinderea patologiei de sistem imunitar și paraneoplaziilor, a numărului persoanelor diabetice etc.

Toate aceste persoane demonstrează o succeptibilitate particulară în confruntarea cu agenții infecțioși, în sensul că:

• frecvența îmbolnăvirilor este mult mai mare;

• evoluția infecțiilor este – comparativ cu persoanele normale – mult mai severă, prelungită și cu risc de complicații și sechele;

• contractează cu ușurință infecții cu germeni slab sau deloc patogeni (denumiți din această cauză „condiționat patogeni");

• tratamentul în general (și în special etiologic) se dovedește mai dificil de condus.

Se poate vorbi de cauze fiziologice și patologice de depresie imună.

1. În mod fiziologic, există perioade de scădere a capacității de apărare la infecții în:

– perioada de sarcină și perioada imediată de lehuzie;

– după eforturi fizice susținute, extenuante;

– după perioade de subalimentație (posturi prelungite etc).

2. Stările patologice de depresie imună se împart în două categorii:

– deficiențe imune congenitale (primitive);

– deficiențe imune dobândite (secundare).

Deficiențele congenitale sunt prezentate în **tabelul nr. 14**.

Tabelul nr. 14 – Imunodeficiențe congenitale primare *(reprodus după R. Soave, citat de M. Voiculescu)*

I. Deficiențe de tip celular
1. Disfuncții ale leucocitelor neutrofile (microfage)
– leucopenia ciclică
– neutropenia infantilă cronică
– neutropenia familială benignă
– neutropenia izoimună neonatală
Disfuncții interesând chemotactismul
– sindromul Chediak – Higashi
– sindromul leucocitelor lenește
– sindromul Iov (hiperimunoglobulinemia E)
– deficiența Tuftsin
Deficite de bacterioliză postfagocitară
– boala granulomatoasă cronică
– deficitul de Glucozo-6-fosfat-dehidrogenază
– deficitul de mieloperoxidază
2. Imunodeficiențe ale limfocitelor T
– hipoplazia timică (sdr. Di George)
– candidoza muco-cutanată cronică (cu sau fără endocrinopatie)
II. Deficiențe de tip umoral
– hipogama-globulinemia X-linked (sdr. Burton)
– hipogama-globulinemia tranzitorie infantilă
– hipogama-globulinemia comună variabilă
– imunodeficiența cu hiper Ig.M (X-linked)
– deficiența selectivă de Ig.A
– deficiența selectivă de Ig.M
– deficiențe selective ale subclaselor de Ig.G
Deficiențe ale sistemului complement
– deficiența de C.1q, C.1r și C.1s
– deficiența de C.2
– deficiența de C.3
– deficiența de C.5 de tip familial
– deficiențe C.5 – C.8
III. Deficiențe combinate (umorale și celulare)
– imunodeficiența combinată severă
– sindromul Nezelof (imunodeficiență celulară cu sinteză anormală de imunoglobuline)
– sindromul Wiskott-Aldrich (imunodeficiență cu eczemă și trombopenie)
– imunodeficiență cu timom
– imunodeficiență combinată cu deficiențe enzimatice
– imunodeficiență cu ataxie și telangiectazie
– limfocitopenia episodică cu limfotoxină (amnezia imunologică)

Caracteristic acestor deficiențe primare este exprimarea lor timpurie, de la vârsta copilăriei, în timp ce adultul exprimă aproape exclusiv stări de imunodeficiență dobândită secundară (**tabelul nr. 15**).

Tabelul nr. 15 – Imunodeficiențe dobândite

1. Imunodeficiențe de vârstă (prin imaturitate la sugar și epuizare la bătrâni)
2. Imunodeficiențe carențiale – malnutriția protein-calorică
3. Imunodeficiențe toxice – prin etilism cronic – prin dependență de droguri
4. Prin pierderi de imunoglobuline – enteropatii cronice deproteinizante – sindromul nefrotic – prin ecsudație masivă (arsuri)
5. Prin boli infecțioase – în infecția cu HIV – după infecții acute virale (rujeolă, mononucleoză infecțioasă, hepatite virale etc.) – după boli bacteriene (tuberculoză, bruceloză, lepră, febră tifoidă etc.) – după rickettsioze (tifos exantematic) – după boli parazitare (malarie, toxoplasmoză, strongiloidioză)
6. Prin boli autoimune – boli de colagen (LED, vasculite, poliartertită nodoasă, sarcoidoză, granulomatoze diverse) – boli ale sistemului limfatic (limfom Hodgkhin, limfoame diverse) – boli de sânge
7. Prin neoplazii și leucoze
8. Prin imunosupresie medicamentoasă (de transplant, proteze și cateterisme etc.)
9. Iatrogene – după splenectomie – medicamentoase (toxice sau prin sensibilizare) – după corticoterapie – după iradieri și terapie citostatică – după unele antibiotice
10. Prin boli sau deficiențe cronice metabolice – diabet zaharat – ciroză hepatică – insuficiență renală cronică – insuficiență respiratorie – insuficiențe endocrine diverse (corticosuprarenală, hipofizară, mixte etc.)

Caracteristic acestor deficite dobândite, pe lângă exprimarea la vârste adulte sau avansate, este faptul că adeseori sunt cumulative, asociate în diferite proporții.

4.5.1. Clinica infecțiilor la imunodeprimați

Pacienții cu deficit imun:

– contractează diverse infecții cu mare ușurință;

– fac recidive și reinfecții cu o frecvență îngrijorătoare;

– au tendința de evoluție severă, cu risc letal mare, deseori fără ca această tendință evolutivă să fie exprimată în mod corespunzător, în timp util. Acest „model" se întâlnește frecvent la cirotici, splenectomizați, etilici cronici, diabetici etc.;

– deseori infecția evoluează subclinic, din cauza terenului „areactiv" (febra lipsește de cele mai multe ori, lăsând impresia unor infecții minore, sindromul inflamator este minim – cazul unor meningite bacteriene cu lichid clar, dar cu germeni „în cultură pură", cazul unor infecții stafilococice diseminate cu aspect de septicemie „rece" etc.);

– multe infecții cronice, până la un moment dat ținute sub control, se reactivează (cazul tuberculozei în convalescența unor boli acute debilizante – rujeola și altele – sau pe parcursul infecției cu HIV), dar deseori și iatrogen, consecință a unor terapii imunosupresoare prelungite – mai mult sau mai puțin justificat;

– contractarea unor infecții cu germeni slab patogeni, chiar saprofiți, mai ales în cazul patologiei de transplant (fie virale – cazul bolii citomegalice, fie cu fungi sau bacterii rare, deseori cu mari dificultăți terapeutice).

Tratamentul este, în ultimă instanță, obiectivul cel mai greu de îndeplinit. Ca niciodată în alte situații, aici se aplică postulatul că ***în medicină nu se tratează boli, ci se tratează bolnavi,*** fiecare având astfel dificultăți terapeutice suplimentare.

În principiu:

- tratamentul este o urgență maximă;
- măsurile terapeutice trebuie să fie:

– complexe (adresându-se atât terenului, cât și infecției);

– combinate (coroborând toate posibilitățile de tratament etiotrop, patogenic, local și general):

– în general de durată mai lungă decât în cazurile „normale" (inclusiv cu o perioadă suficientă de observație post-terapeutică a evoluției);

– mai „ample", în sensul evitării monoterapiei – justificată prin infecții similare la pacienți imunocompetenți – și instituirii terapiei asociate, sinergică, iar dozele să fie pe cât posibil, la limita superioară admisă;

– se impune cu necesitate un control riguros al eficienței terapeutice, știind că elementele clinice pot fi mincinoase, după cum s-a arătat, prin areactivitate. Se va recurge sistematic la determinarea CMI (CMB) pentru alegerea dozelor și la determinarea NEI (NEB) sub terapia aleasă.

• corectarea deficitului imun – în măsura posibilului, prin imunoglobuline standard, hiperimune sau intravenoase, după caz, prin substituția deficitelor hematologice (cu sânge integral, masă leucocitară, trombocitară, plasmă proaspătă etc.) și chiar cu factori de stimulare a colonizării neutrofilelor sau macrofagelor, prin imunostimulare - la nevoie cu autovaccinuri etc;

• susținerea nespecifică cu vitamine, anabolizante de sinteză, reechilibrarea metabolică atentă, întreținerea funcțiilor vitale etc.

• asigurarea „micilor îngrijiri" în ceea ce privește condițiile de igienă riguroasă a pielii și mucoaselor, cu deosebire la pacienții condamnați la decubit prelungit, pentru prevenirea escarelor de decubit, a infecțiilor urinare ascendente, a stazei pulmonare etc.

Toate aceste măsuri sunt posibile în condițiile unei unități de terapie complexă, intensivă, cu un personal de îngrijire perfect antrenat la toate nivelurile și cu posibilități de intervenție de urgență în condițiile unui accident neprevăzut.

Partea a II-a

Boli infecțioase de sine stătătoare cu poartă de intrare respiratorie

Capitolul 5

INFECȚIILE APARATULUI RESPIRATOR

Aceste infecții sunt, cel mai frecvent, produse de agenți patogeni cu poartă de intrare respiratorie și cale de transmitere aerogenă (mult mai rar se produc prin diseminare sangvină de la alte focare sau recunosc alte porți de intrare).

Acceptând ca model această poartă de intrare respiratorie, agenții patogeni pot determina o infecție numai în condiția depășirii mecanismelor de apărare locale și generale.

5.1. BARIERELE NATURALE

Barierele naturale care se opun infecției sunt mecanice și biologice. În categoria obstacolelor mecanice se descrie în primul rând *integritatea morfofuncțională a mucoasei.* Mucoasa respiratorie constă într-un epiteliu monostratificat cilindric ciliat, mișcarea ondulantă, continuă a cililor la suprafața mucoasei asigurând o funcție de „bandă rulantă transportoare" a impurităților și germenilor impactați în direcția de evacuare (prin tuse). Susceptibilitatea particulară la infecții respiratorii a fumătorilor cronici se explică și prin pierderea acestei funcții, mucoasa fiind profund deteriorată. Un alt element cu rol esențial de apărare este *existența unui strat de mucus la suprafața mucoasei,* care se interpune între receptorii celulari și ai germenilor împiedicând aderența acestora la mucoasă și care are și rol de „capcană" pentru impuritățile mai mari din curentul de aer vehiculat. În completarea acestor mecanisme naturale intră și *reflexul de eliminare prin tuse și strănut,* în situații de iritare locală a terminațiilor nervoase vagale, submucoase, ce declanșează aferent reflexul (acesta are centrul în regiunea bulbopontină, iar aferențele pe nervii motori și ai mușchilor respiratori).

În rândul barierelor biologice figurează:

– *existența unei flore bacteriene saprofite* care se menține în competiție cu flora patogenă la nivelul receptorilor celulari, ca și la nivelul necesarului nutritiv;

– *existența unor substanțe antimicrobiene*, secretate la suprafața mucoasei, cea mai cunoscută fiind Lisozimul (substanță polipeptidică, bacteriostatică asupra unor coci saprofiți și – mai puțin – asupra unei flore patogene de suprafață);

– *dotarea mucoasei cu celule macrofage și imuno-competente* situate la nivelul submucoasei și al formațiunilor limfoide „ca niște sentinele". Dintre acestea, un rol deosebit joacă limfocitele T și B, ultimele asigurând și secreția locală de imunoglobină A secretor – cu rol major în asigurarea imunității locale;

– la nivelul parenchimului pulmonar intervin, în mod similar, *macrofagele alveolare și surfactantul.*

Intervenția capacităților de apărare generală este facultativă în cazul infecțiilor severe ce depășesc aceste bariere, cu tendință la difuzare sistemică, sau în cazul celor ce afectează parenchimul pulmonar cu risc de decompensare a unor funcții vitale (hematoza, echilibrul acidobazic, funcția circulatoare etc.).

5.2. INFECȚIILE CĂILOR AERIENE SUPERIOARE

5.2.1. Etiologie

Patologia infecțioasă respiratorie este printre cele mai bogate, din mai multe motive:

– din cauza multitudinii neobișnuite a agenților infecțioși, mai ales virali, dar nu numai (**tabelul nr. 16**);

– din cauza condițiilor de expunere obligatorie la diverse condiții nefavorabile de mediu (frig, poluare, noxe – dintre care tutunul este pe primul loc ca frecvență);

– din cauza imunogenității slabe sau foarte înguste ca specificitate, ceea ce permite repetarea unor astfel de infecții respiratorii, în jur de 5-7 episoade anual pentru o persoană, cu frecvența cea mai mare la copii.

Din punct de vedere epidemiologic frapează frecvența neobișnuit de mare a acestor infecții, deseori cu caracter epidemic sezonier.

Tabelul nr. 16 – Agenții etiologici cei mai frecvenți ai infecțiilor căilor aeriene superioare

AGENTUL PATOGEN		VÂRSTA AFECTATĂ	FORMA CLINICĂ
I. VIRUSURI			
VIRUSURI CU TROPISM RESPIRATOR PRIMAR			
Myxovirusuri-	V. gripale	Toate vârstele	Gripă
	V. paragripale	La copii	Crup, laringite, bronșiolite acute severe, rinofaringite, traheobronșite acute
		La adulți	Rinofaringite, laringite, traheobronșite, pneumonii interstițiale
	V. sincțial respirator	La copii bronșiolite	Pneumonii severe,
Adenovirusuri		Toate vârstele	Idem
Rinovirusuri		Toate vârstele	Guturai, rinite
Coronavirusuri		Toate vârstele	Idem
VIRUSURI CU TROPISM SECUNDAR RESPIRATOR			
Enterovirusuri	V. poliomielitice V. Coxsackie V. ECHO	Toate vârstele,	Rinite, faringite, stări febrile, laringite, laringotraheite, bronșite, pneumonii, serozite.
HIV		La copii	pleurodinie, herpangină Pneumonia limfocitară primară
VIRUSURI CU MANIFESTĂRI RESPIRATORII ÎN CADRUL ALTOR BOLI			
Myxovirusuri	V. rujeolic	La copii	Crup, laringotraheite, bronșite bronșiolite severe, pneumonii
	V. urlian	La copii și tineri	Faringite
Herpesvirusuri	V. varicelo-zosterian	La copii și tineri	Faringite, laringite, crup, traheobronșite, pneumonii
	V. citomegalic	La sugari	Traheobronșite, pneumonii
	V. Epstein Barr	La tineri	Angine roșii, albe
Togavirusuri	V. rubeolic	La copii și tineri	Faringite, laringite
II. INFRABACTERII INTRACELULARE			
Chlamydia psittaci		Toate vârstele	Ornitoza (Psittacoza)
Chlamydia pneumoniae (TWAR)		Toate vârstele	Pneumonii interstițiale epidemice
Coxiella burneti		Toate vârstele	Pneumonii interstițiale (Febra Q)
Mycoplasma pneumoniae		Toate vârstele atipică primară	Traheobronșite, pneumonie
III. BACTERII			
GERMENI GRAM POZITIVI			
Streptococi		Toate vârstele	Adenoidite, angine de toate tipurile clinice
Pneumococ		Toate vârstele	Angine roșii, traheobronșite, pneumonii, pleurezii
Stafilococ		Toate vârstele	Angine, bronhopatii, pneumonii, pleurezii
Streptococi anaerobi		Adulți	Angine necrotice
Corinebacterium diphteriae		Toate vârstele	Angină pseudomembranoasă Crup
Alte corinebacterii		Copii, tineri	Angine roșii
Fuzo-spirili		Copii, tineri	Angina Plaut-Vincent
Leptospire		Toate vârstele	Pneumonii interstițiale
GERMENI GRAM NEGATIVI			
Meningococi		Copii, tineri	Angine roșii
Branhamella catarhalis		Copii tineri	Idem
Klebsiella		Toate vârstele	Bronhopatii, pneumonii
Haemophilus		Copii	Epiglotite, crup
		Toate vârstele	Bronhopatii, pneumonii
Yersinia		Copii	Angine roșii
Alți bacili Gram negativi		Bătrâni, imundeprimați	Pneumonii severe, abcese pulmonare
Bacili Gram negativi anaerobi		Adulți,	Supurații

AGENTUL PATOGEN	VÂRSTA AFECTATĂ	FORMA CLINICĂ
MYCOBACTERII		
Bacilul Koch	Toate vârstele	Laringite, toate formele de tuberculoză pulmonară
Mycobacterii atipice intracelulare	Imunodeprimați	Pneumonii severe
Actinomices	Adulți	Supurații pulmoparietale
FUNGI		
Aspergillus sp.	Adulți imunodeprimați	Bronhopneumonii
Candida sp.	Toate vârstele	Stomatite, faringite, bronhopatii
Blastomices	Adulți imunodeprimați	Pneumonii cronice
Criptococcus	Idem	Pneumonii
Coccidioides immitis	Idem	Pneumonii interstițiale
Paracoccidioides	Idem	Idem
Histoplasma	Adulți	Bronhopatii, pneumonii
Sporothrix	Adulți	Pneumonii
IV. PROTOZOARE		
Pneumocystis carinii	Imunodeprimați	Pneumonii severe
V. METAZOARE		
Echinococcus	Adulți	Hidatidoză pulmonară
Ascaris lumbricoides	Copii mari, adulți	Infiltrat pulmonar Loffler

Deși se obișnuiește să se precizeze sectorul afectat, în mod real infecția este mai difuză, *depășind ca întindere* segmentul nominalizat (de exemplu, în cazul unei laringite, inflamația mucoasei se întinde și deasupra și dedesubtul laringelui, expresia clinică fiind însă mascată în mare parte de afectarea laringiană).

Infecția sectorială poate lua aspect de rinite simple, rino-faringite, adenoidite, faringite (angine), faringo-laringite, faringo-laringo-traheite, laringite, laringo-traheite, traheo-bronșite, bronșite etc. Ultimii ani au adus însă o nouă tendință aceea de renunțare la aceste denumiri sectoriale neconforme cu realitatea mai ales în practica pediatrică s-a impus termenul integrativ de *infecții acute de căi respiratorii superioare (IACSR).*

În completatea tabloului clinic amintim și afectările segmentelor conexe (sinuzite, otite, otomastoidite, de cele mai multe ori secundare sau complicații ale primelor).

5.2.2. Diagnosticul infecțiilor acute respiratorii

Acesta se sprijină atât pe fenomenele generale de boală (afectarea stării generale, febră sau stare subfebrilă, astenie, inapetență etc.) cât, mai ales, pe simptomele și semnele localizatoare, specifice segmentului afectat (rinoree și obstrucție nazală, odinofagie, strănut iterativ, eventual hiperlăcrimare în cazul rinitelor acute, odinofagie, disfonie; cefalee în cazul anginelor, disfonie și tuse în cazul laringitei și laringo-traheitelor, tuse, dispnee, eventual dureri retrosternale sau transfixiante la tuse sau la respirație în afectările căilor aeriene inferioare și în cazul pneumoniilor). Examenul obiectiv confirmă afectarea faringelui, adenopatii satelite laterocervicale și submandibulare, existența de raluri bronșice sau alveolare, matitate de condensare pulmonară sau lichidiană, sulfuri, etc.

Investigația suplimentară poate confirma natura virală sau bacteriană, după absența sau prezența unui sindrom inflamator biologic (leucocitoză, VSH accelerat etc.), poate izola agentul patogen (necesită laboratoare specializate pentru culturi virale sau bacteriene speciale), poate preciza etiologia indirect, prin serodiagnostic (determinarea în dinamică a titrului anticorpilor specifici) și poate preciza natura afecțiunii prin Rx.

5.2.3. Tratamentul

Acesta trebuie adaptat diagnosticului (localizare, etiologie, severitate).

De obicei se recurge la măsuri patogenice antiinflamatorii locale – dezinfectante nasofaringiene, priesnitz cald, alcoolizat (nu la copiii mici) – și generale, prin administrarea de aspirină, paracetamol, diverse formule antialgice etc. Cele mai multe cazuri de afectări ale căilor respiratorii superioare, fiind virale, nu beneficiază de tratamente etiologice, antibioticele putând intra în discuție numai dacă a survenit o suprainfecție bacteriană (în cazul sinuzitelor satelite, anginelor, bronșitelor purulente etc).

Anginele cu aspect bacterian și pneumoniile de tip bacterian vor fi tratate conform etiologiei probabile sau cunoscute (vor fi prezentate în continuare).

Profilaxia este în general nespecifică, prin evitarea – mai ales în sezonul rece – a aglomerațiilor, expunerii neprotejate la umezeală, frig, băuturi reci etc. Pentru cele mai multe situații (cu excepția gripei) nu există profilaxie specifică.

T.C. - odinofagie
- sialoree
- dificultăți la - înghițire
- fonație

- Afectare generală
- febră
- frisoane
- astenie
- greață
- vomă.
- otalgia
- inapetența

FAZA DE STARE

- Inflamația mucoasei faringiene. - eritem.
- edem lucios
exudat purulent la niv. tonsilelor.

ANGINELE

Cunoscute sub diverse denumiri – faringite, tonsilite, amigdalite, adenoidite, anginele definesc inflamații ale faringelui ce interesează toate componentele sale.

Etiopatogenic, ele sunt primare – sau de sine stătătoare (acestea fiind cele mai frecvente) și secundare, fie parte a unor boli ale întregului organism (simptomatice, ca în scarlatină, mononucleoză și multe alte boli acute), fie survenind consecutiv unor modificări locale sau generale favorizante (cazul leucozelor acute, agranulocitozei etc.).

În etiologia anginelor primare întâlnim în cea mai mare parte virusuri dar și diverse bacterii (prezentate în **tabelul nr. 16**).

6.1. Clinica anginelor

Ele pot evolua acut (cel mai frecvent), subacut și, foarte rar, cronic. De obicei au o evoluție autolimitantă, parcurgând – mai mult sau mai puțin distinct – fazele de:

- *incubație* – în general scurtă, între 1 și 3 (rar 5) zile;
- *invazie* – debutul este de cele mai multe ori insidios dar rapid progresiv în ore (cazul anginelor bacteriene) sau zile (cazul celor virale). Primele manifestări sunt locale prin – odinofagie, uneori cu sialoree și dificultăți obiective de înghițire și fonație. Afectarea generală apare ulterior, cu febră (mai mare în anginele bacteriene), uneori frisoane sau fiori, astenie, curbatură și deseori greață și vomă (frecvent la copii). Se pot asocia otalgia (prin catar secundar tubar) și inapetența;
- *faza de stare* – obiectiv se evidențiază inflamația mucoasei faringiene (eritem, edem lucios), uneori acoperită de exsudat purulent la nivelul tonsilelor (pultaceu sau criptic, alteori confluent sau sub formă de false membrane) și rar cu ulcerații atone sau sângerânde. De obicei se asociază o halenă neplăcută în cazul anginelor bacteriene. Leziunile sunt difuze, cu afectarea simetrică, bilaterală a lojilor amigdaliene, cu excepția *anginei fuzospirilare Plaut Vincent* în care afectarea este persistent unilaterală sau bilateralizează târziu. În toate cazurile se asociază afectarea secundară a ganglionilor limfatici sateliți,

predominant submandibulari – în anginele bacteriene sau laterocervicali – în cele virale. Se pot pune în evidență și alte afectări, de vecinătate, ale căilor aeriene;

• *declinul* – poate surveni spontan, mai des prin tratamentul efectuat, și poate să se consume pe nesimțite;

• *convalescența* – de obicei scurtă și nesemnificativă.

6.2. Diagnosticul

Diagnosticul presupune recunoașterea afecțiunii (partea cea mai facilă) și mai ales natura ei, în vederea tratamentului cel mai adecvat. În **tabelul nr. 17** sunt prezentate comparativ elementele orientative etiologice. Confirmarea este posibilă doar în cca. 40% dintre anginele bacteriene, prin însămânțarea exsudatului faringian pe medii uzuale, în timp ce în angina fuzospirilară este indispensabilă examinarea frotiului Gram.

Anginele virale, având tratament antiinflamator și simptomatic, *nu obligă la un diagnostic de confirmare.* Anginele din mononucleoza infecțioasă și difterie vor fi prezentate în capitolele respective.

Tabelul nr. 17 – Caracterele diferențiale ale anginelor virale/bacteriene

Semne, simptome	Angina virală	Angina bacteriană
Debut	insidios	brusc sau rapid progresiv
Odinofagie	moderată	intensă
Adenită submandibulară	absentă sau discretă	intensă, mare, dureroasă
Adenită laterocervicală	de regulă	absentă
Căi respiratorii	afectate vizibil	indemne
Febra	discretă sau absentă	de regulă, deseori mare
Curbatură	discretă sau absentă	prezentă
Cefalee	discretă sau absentă	frecventă
Greață și vomă	absente	frecvente
Astenie	discretă	moderată – semnificativă
Stare de rău	discretă	frecventă
Hiperemia mucoasei faringiene	moderată, cianotică	intensă „de flacără"
delimitată „în bandă"	globală	
transparentă	opacă lucioasă	
Sialoree	absentă	frecventă
Exsudat purulent	absent	frecvent, în pete sau plăci
Aspect folicular	posibil	posibil
Leucograma	normală sau leucopenie	leucocitoză cu neutrofilie
V.S.H.	normală	accelerată
Culturi pe medii uzuale	negative	frecvent pozitive
Frotiuri Gram	floră saprofită, nesemnificativă	uneori caracteristice (fuzospirili)
Semne de afectare renală	absente	rar prezente

6.3. Tratamentul

Tratamentul este diferențiat etiologic.

Anginele virale beneficiază doar de măsuri locale decongestionante și dezinfectante și generale antiinflamatorii – prezentate mai devreme. Cazurile foarte severe sau complicate (cu laringite obstruante) se tratează cu corticosteroizi în doze uzuale și, rareori, sedative ușoare și antiemetice (la copii).

Anginele bacteriene se tratează cu antibiotice. Cunoscând că în jur de 80–90% dintre ele sunt streptococice, tratamentul de elecție este **Penicilina G în monoterapie,** în doze de 50.000 u/kg/zi la copii și în jur de 1.600.000 – 2.400.000 u la tineri și adulți, fracționat la 6–8 (max. 12) ore. După intrarea în afebrilitate și retragerea semnificativă a procesului inflamator, se poate administra **Penicilina V** în aceleași doze; după 6–7 zile se poate recurge la o penicilină depozit, **Moldamin** într-o singură administrare de 600.000 sau 1.200.000 u care va asigura o penicilinemie satisfăcătoare pentru încă 5–7 zile. Pentru copiii din colectivități se obișnuiește acoperirea cu Moldamin pentru încă 1–2 săptămâni după reintrarea în colectivitate, în vederea evitării reinfecțiilor imediate, pe terenul deja sensibilizat de infecția recentă (risc de evoluție către un sindrom poststreptococic sau către complicații tardive). În cazurile de intoleranță la penicilină sau de eșec terapeutic în primele 3 zile (posibilitatea unor asocieri bacteriene sau prin alte etiologii) se recomandă **Eritromicină** (în doze de 30 mg/kg/zi la copii, 1,6–2,4 g/zi la adult) sau **Cotrimoxazol** (4–6 mg trimetoprim/kg /zi la copii, 4 comprimate la adult, fracționat la 12 ore), dar tot pe o durată de cel puțin 10 zile, pentru profilaxia complicațiilor alergice.

Concomitent se asociază terapia patogenă locală generală, și simptomatică, în vederea accelerării retragerii inflamației și remisiunea clinică mai rapidă.

6.4. Complicațiile anginelor

Anginele virale se complică mai rar. De obicei inflamația neglijată se extinde la celelalte segmente ale căilor respiratorii (de obicei distal) sau la anexele aeriene (reactivarea unor sinuzite, otite catarale), sau se suprainfectează bacterian (cu flora existentă faringian, pe terenul sensibilizat prin infecția virală).

Anginele streptococice pot da complicații severe, aceleași ca în cazul scarlatinei.

Capitolul 7

SCARLATINA
(SCARLET FIEVER, SHARLACH, SCARLATINE)

7.1. Definiție

Boală infectocontagioasă specific umană, autolimitantă, caracterizată prin febră, anginā, enantem și exantem caracteristice, complicații posibile și imunitate specifică pe viață.

7.2. Etiologie

Streptococul beta-hemolitic de grup A.

7.3. Patogenie

Toxina eritrogenă eliberată de streptococul cantonat la poarta de intrare. Aceasta difuzează cu ușurință în organism și determină alterările specifice cutanate și mucoase (atât prin afectarea nervoasă vegetativă cât și prin sensibilizare); antigenică, duce la apariția de anticorpi specifici ce induc imunitate antitoxică durabilă (nu și antibacteriană).

7.4. Epidemiologie

Sursa de infecție este omul (exclusiv), fie bolnav (având orice formă transmisibilă de boală streptococică – angine, scarlatină, impetigo etc.), fie purtător sănătos de streptococi la nivel faringian. *Calea de transmitere* este aerogenă (prin picături de secreție nasofaringiană), prin contact direct și mai rar indirect (prin obiecte, jucării, contaminate recent).

Poarta de intrare este faringiană (rar, dar posibil și la alte nivele – scarlatina extrafaringiană). *Receptivitatea* începe după primele 6–12 luni de la naștere (o dată cu epuizarea rezistenței conferite de anticorpii materni moșteniți), cu un maxim în prima copilărie. *Contagiozitatea* pacientului se întinde între o zi înaintea debutului și 1–2 zile după începerea tratamentului antibiotic. Pacienții netratați pot răspândi germeni pe toată durata bolii și în convalescență pe o perioadă indefinită (stare de portaj de convalescență sau persistent).

7.5. Tabloul clinic

Scarlatina parcurge fazele clasic descrise:

– incubație – 3–5 zile;

– invazie – 1–2 zile. Debutează brusc cu febră semnificativă (38–40°), frisoane, odinofagie, curbatură moderată și cefalee, afectare digestivă (greață, vome, inapetență) și stare de rău general. La examenul obiectiv se depistează angina (roșie sau cu exsudat purulent, mai mult sau mai puțin organizat la suprafața tonsilelor), adenopatii submandibulare și uneori hepatosplenomegalie sensibilă;

– faza de stare – începe odată cu apariția exantemului și completarea enantemului (prin ciclul lingual).

Exantemul apare într-un puseu și este caracteristic, *micropapulos* (dimensiuni cât un vârf sau gămălie de ac), *aspru la atingere, nepruriginos*, pe un pat *eritematos* deseori *confluent* în plaje întinse (dând aspectul clasic descris de „piele de rac fiert", culoare care a sugerat și denumirea bolii). Rareori generalizată, se exprimă de obicei în anumite zone preferențiale *(niciodată pe față*, afectează pielea gâtului, regiunile laterale ale toracelui, axilele și fețele interne ale brațelor, fețele anterioare ale antebrațelor și pumnilor, dosul mâinii și degetelor). Sub nivelul centurii cuprinde în întregime și fețele anterioarte și posterioare ale trunchiului și, mai jos, fețele anterointerne ale coapselor și anterioare ale gambelor. În absența unui tratament precoce cu antibiotice, după o persistență de aproape 7 zile, exantemul pălește și lasă loc unei descuamări (în perioada de convalescență). *Descuamarea* este în solzi fini pe trunchi și față dar poate forma lombouri compacte pe palme și plante, unde epidermul este mult mai cornos. Deseori descuamarea debutează la degete, și durează 7–10 zile, tegumentul reparându-se apoi fără urme. Cu o valoare diagnostică definitorie, se descriu în completare:

- *„masca" descrisă de Filatov*, figura bolnavului fiind asemuită cu un facies pălmuit: hiperemie intensă a obrajilor, în contrast evident cu paloarea circumorală și buzele carminate (i se mai spune și „mască de clown");
- *semnul Grozovici-Pastia* – constând din dungi hemoragice orizontale la nivelul pielii pe plicile de flexiune (la încheieturile cotului, pumnului, genunchilor; rar, și trasversale pe abdomen). Acestea sunt considerate patognomonice, durează și după retragerea exantemului (permit astfel un diagnostic retroactiv chiar și în convalescența imediată).

Enantemul este prezent chiar de la debut (prin anginâ), dar se completează în faza de stare prin modificările de la nivelul limbii, descrise ca *ciclul lingual*. În prima zi a fazei de stare limba este acoperită integral de un depozit sabural alb slăninos, aderent (limbă „de porțelan"); după 12–24 de ore începe un proces lent de descuamare, inițial pe margini și vârf (faza de „V" lingual), de unde

progresează către baza limbii; în jurul zilei a 5-a întreaga suprafață apare denudată, intens roșie (după eliminarea epiteliului pluristratificat rămâne pe loc doar membrana bazală și stratul germinativ, transparente), cu papilele gustative proeminând vizibil pe suprafață, aspect ce a sugerat denumirea de „limbă zmeurie" (sau „fragă"). După aceea, în convalescență, reepitelizarea progresivă dă limbii un aspect lucios („limbă lăcuită"). *După experiența noastră, cea mai mare valoare diagnostică o are enantemul, totdeauna prezent, în timp ce exantemul este variabil sau incomplet exprimat în cele mai multe cazuri.*

În faza de stare persistă febra, în platou sau cu mici oscilații, starea generală proastă se remite treptat, vărsăturile se opresc, în 5–7 zile pacientul intrând în faza de convalescență. Acum pacientul poate să prezinte astenie, fatigabilitate, stare subfebrilă trecătoare, dar apetitul este în revenire și starea generală se recuperează integral în circa 5–7 zile (în absența vreunei complicații). Având o valoare diagnostică retroactivă, în această fază se pot găsi; descuamare, furfuracee pe trunchi sau în lombouri la nivelul palelor și plantelor, limba lăcuită și un rest de semn Pastia-Grozovici. Convalescența determină o scădere a capacității de apărare la infecții în general pentru 7–14 zile.

7.6. Forme clinice particulare

Forma clasică, exprimată plenar, este rară în zilele noastre. Predomină formele atenuate (fruste și abortive) și ușoare, uneori nesesizate de părinții copilului (fapt de mare gravitate, prin expunerea la complicații ulterioare în absența tratamentului). Adulții fac mai frecvent forme clinice medii, bine exprimate.

Alte forme, mai rare, sunt:

– scarlatina extrafaringiană (cu poartă de intrare la nivelul altor mucoase sau al unor plăgi cutanate infectate);

– scarlatina severă, malignă, în cursul căreia se dezvoltă o stare toxemică intensă, cu complicații cardiocirculatorii, renale, encefalozice, chiar cu soc septic. Necesită tratamente intensive cu corticoterapie, susținere cardiacă, reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică etc.

7.7. Diagnosticul

Se sprijină pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Epidemiologic, este sugestiv contactul cu orice formă de boală streptococică; din cauza ponderii mari a purtătorilor sănătoși de germeni, la fel de sugestiv este faptul frecventării de către copil a unei colectivități de copii.

Anamnestic, este important dacă există această boală în antecedentele personale patologice (a doua scarlatină fiind excepțională).

Clinic, au semnificație următoarele aspecte:
– evoluția ciclică;
– în invazie, triada: febră, anginăși vărsături;
– în faza de stare: febra, exantemul și enantemul caracteristice;
– în convalescență: limba lăcuită, descumarea și restul de semn Pastia.

Laboratorul poate contribui la completarea diagnosticului prin:
– evidențierea – prin culturi de la poarta de intrare – a streptococului β-hemolitic (neobligatorie pentru acceptarea diagnosticului);
– evidențierea sindromului biologic inflamator (leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie, VSH accelerat, fibrinemie crescută) și interesarea altor sisteme și organe (sindrom urinar patologic).

Titrul ASLO nu este modificat în boala acută, dar creșterea după boală exprimă evoluția către sindrom poststreptococic sau către complicații tardive.

În cazuri particulare mai pot fi folosite în scop diagnostic:
– în faza de stare, *semnul de stingere* (Shultz-Charlton): injectarea a 0,2 ml de ser de convalescent (înlocuit astăzi cu gamaglobulină standard) i.d., într-o regiune de exantem bine exprimat, va fi urmată în 24 de ore de o palidizare circulară bine circumscrisă locului de injecție, datorată anulării locale a toxinei eritrogene prin anticorpii specifici antitoxici administrați;
– în convalescență, *semnul Dick:* injectarea într-o zonă de piele sănătoasă a 0,2 ml de toxină Dick (toxină eritrogenă purificată). În absența imunității specifice, în 24–48 de ore se va dezvolta în jurul locului de injecție o zonă de exantem scarlatiniform. *Exprimă deci o stare de receptivitate,* semn că pacientul nu a făcut scarlatină, *nici acum și nici altădată.* Lipsa reacției arată prezența anticorpilor, fără a putea indica momentul bolii, când pacientul s-a imunizat.

7.8. Diagnosticul diferențial

Se impune mai ales în cazurile neconvingătoare. Intră frecvent în discuție:
– exantemele alergice (de obicei pruriginoase, corelate aparent cu administrarea unui medicament; lipsește enantemul);
– dermitele de contact – după aplicarea locală a unor caustice sau pomezi cu sensibilizare locală;
– arsurile actinice – atât în faza de eritem acut post expunere, cât și în faza de descuamare: ușor de recunoscut prin anamneză și prin absența altor semne de boală;
– alte boli eruptive – în special rubeola (exantemul cuprinde și fața, lipsesc ciclul lingual și semnul Pastia-Grozovici). Alte exanteme virale (entero, parvovirusuri etc.) sunt lipsite de aceleași semne caracteristice;

– dermita exfoliativă stafilococică, descrisă clasic ca „scarlatină stafilococică" – în cadrul unor infecții cutanate sau altor focare stafilococice care orientează diagnosticul;
– Boala Kawasaki – în care, alături de exantem eritematos intens, apar și febră, adenopatii, conjuctivită, nefrită, afectare cardiacă cu edeme difuze etc.
– sindromul șocului toxic stafilococic – cu evoluție extrem de gravă, chiar letală, pe lângă eritemul difuz se dezvoltă rapid șoc, sindrom de coagulare diseminată intravasculară, febră, detresă respiratorie, insuficiență renală acută, insuficiență hepatică acută, comă.

7.9. Complicațiile posibile se grupează, după momentul apariției și mecanismul patogenic, în:

Toxice (sub acțiunea imediată a unor toxine streptococic) care apar în plină fază de stare: nefrită „în focare", miocardită și afectare vasculară cu colaps și microhemoragii, rar hepatită sau encefalită;

Septice: prin depășirea porții de intrare, streptococul afectează țesuturile învecinate (flegmon paramigdalian, al planșeului bucal, sinuzite și otite acute) migrează la distanță limfatic (adenoflegmoane submandibulare) și chiar hematogen (meningite, septicemii, endocardite, abcese metastatice etc.). Caracteristic, se exprimă în perioada de convalescență;

Alergice, la mult timp după boală (1–2 luni), prin diverse mecanisme imunologice:
– cardita reumatismală (prin falși auto-anticorpi, dat fiind că proteina M a streptococului prezintă mari asemănări antigenice cu proteine din membrana celulei miocardice, dezvoltând anticorpi cross-reactanți);
– reumatismul articular (prin depuneri de complexe imune la nivelul sinovialelor articulațiilor mari cu fenomene inflamatorii secundare);
– glomerulo-nefrita acută difuză poststreptococică – prin aceleași depozite de complexe imune la nivelul glomerulului, cu leziuni inițial pasive, apoi întreținute imunogic local;
– vasculite – descrise ca „purpură Henoch-Shonlein" (prin același mecanism de depuneri de complexe imune sub intima arteriolelor) sau ca eritem nodos poststreptococic (cu manifestări inflamatorii mult mai intense, locale – hipodermice – și generale;
– coreea acută Sydenham – mecanism similar interesând vasele corticale cu edem și infiltrate inflamatorii locale.

În acest context se impune precizarea termenului „sindrom poststreptococic". Acesta nu se referă la nici una dintre complicațiile imune citate, ci exprimă o *stare clinică în imediata continuare a convalescenței,* caracterizată prin subfebrilitate vesperală, un anumit

grad de fatigabilitate, inapetență, sudorații facile la eforturi minime, paloare și tahicardie, examenele de laborator demonstrând o persistență a sindromului inflamator biologic, creșterea titrului ASLO și, uneori, sindrom urinar patologic persistent. *Acest sindrom este determinat de persistența focarului infecțios, nesterilizat prin tratament antibiotic.*

7.10. Tratament

În orice formă de boală, scarlatina se spitalizează obligatoriu. Tratamentul începe prin măsuri etiologice. Se va administra în monoterapie Penicilină G în dozele uzuale (vezi tratamentul anginelor), pe o durată de minimum 10 zile, pentru a asigura sterilizarea focarelor de infecție din profunzimea criptelor amigdaliene. Se obișnuiește înlocuirea cu Penicilina V imediat ce a scăzut febra și cu Moldamin din ziua 7-a. Moldaminul se mai administrează 1/săptămână, încă 2–3 săptămâni, copiilor ce se reîntorc în colectivitate (pentru evitarea unor reinfecții pe fondul deja sensibilizat imunologic, cu riscul de a dezvolta astfel un sindrom poststreptococic).

Persoanele sensibilizate la penicilină vor primi, pe aceeași durată necesară de 10 zile, **Eritromicină, Cotrimoxazol** sau o cefalosporină din generația I **(Cefalotină, Cefalexină)** sau generația II-a **(Cefaclor),** în dozele minime recomandate (vezi tratamentul anginelor streptococice).

În caz de sindrom poststreptococic la copiii deja sensibilizați prin infecții streptococice anterioare, **se va continua protecția antibiotică cu Moldamin săptămânal până la remisiunea sindromului inflamator clinic și de laborator, scăderea ASLO și asigurarea sterilității focarelor amigdaliene. Se contraindică amigdalectomia în toată această perioadă.**

În funcție de gravitate, se vor adăuga și alte măsuri terapeutice:

– repaos la pat – pe toată durata fazei de stare, la nevoie mai mult;

– dietă de cruțare în perioada de intoleranță gastrică, asigurându-se aportul lichidian necesar, echilibrul caloric și electrolitic. Se recomandă inițial o formulă hidro-lacto-zaharată, completându-se apoi pe măsura apetitului și pierderilor zilnice, cu alimente rapid digestibile (fierte, fără depozit celulozic mare, fără exces de grăsimi) bogate în vitamine și săruri minerale (sucuri naturale de fructe);

– terapie antiinflamatorie locală (calmante, decongestionante ale mucoasei bucofaringiene) și generală (aspirină, paracetamol), antitermică și sedativă, eventul antiemetică (atenție la riscul efectelor adverse !).

Formele severe vor fi tratate intensiv cu doze sporite de antibiotic (eventual cu asocieri de antibiotice), cu gamaglobuline standard (care înlocuiesc clasicul ser heterolog Dick, deja abandonat) și terapie antiinflamatorie steroidiană (inițial **Dexametazon** sau **Hidrocortizon hemisuccinat** injectabile, în doze zilnice antiinflamatorii, pe durata necesară) inclusiv asigurarea funcțiilor vitale (excretorie, circulatorie) și a echilibrelor hidroelectrolitic, azotat, acidobazic etc.

7.11. Profilaxia

După scoatarea bolnavului din focar, se face dezinfecția terminală și se supraveghează contacții pe toată durata maximă a incubației probabile. În colectivități se impune cercetarea stării de portaj asimptomatic cu streptococi, atât la copii cât și la adulți, în speranța depistării sursei de infecție. Purtătorii vor fi sterilizați cu penicilină sau cu eritromicină timp de 5–7 zile. Contacții receptivi (identificați prin absența scarlatinei în antecedente sau, mai corect, prin cercetarea receptivității prin idr Dick, descris mai devreme) pot fi protejați prin chimioprofilaxie cu Penicilina V în dozele uzuale, timp de 5 zile.

În epidemii și sezon rece pot fi utile și alte măsuri nespecifice, de evitare a aglomerațiilor și contactelor de risc, cât și de igienă personală riguroasă, de triaj epidemiologic periodic în colectivitățile de copii etc.

– Monoterapie – Penicilină G – 10 zile
– Penicilină
– Moldamină – din ziua 7 după febră
– Eritromicină
– Cotrimoxazol
– Cefalotină
– Cefalexină
– Cefaclor
} 10 zile.

Capitolul 8

RUJEOLA
(MEASLES, ROUGEOLE)

8.1. Definiție

Boală acută foarte contagioasă, specific umană, produsă de virusul rujeolic, și caracterizează printr-o evoluție autolimitantă cu febră, exantem și enantem caracteristice, complicații frecvente, severe, și imunitate durabilă după boală.

Este cunoscută de populație sub numele de „pojar", „cori" sau „morbili".

8.2. Etiologie: myxovirus, ARN cu un singur tip antigenic.

8.3. Epidemiologie

Boala este răspândită pe tot globul.

Sursa de infecție este exclusiv umană, prin bolnavii acuți cu diverse forme de boală. Nu există purtători sănătoși. Perioada de contagiozitate a acestora se întinde de la ultimele două zile de incubație până în convalescență. Bolnavii răspândesc virusul prin picături de salivă.

Calea de transmitere este aerogenă, prin contact direct și mai rar indirect, virusul putând fi transportat la distanță prin obiecte, lenjerie și purtat în aer de picături uscate, aerosolice. Rezistența în mediu a virusului este destul de mică.

Receptivitatea este generală, cu excepția nou-născuților, care dobândesc anticorpi materni transplacentar și prin lapte, cu rezistență specifică timp de 4–6 luni.

Indicele de contagiozitate este foarte mare, în jur de 100% (exprimă numărul cazurilor de îmbolnăvire la 100 de contacți receptivi).

După introducerea pe scară largă a vaccinării, morbiditatea a scăzut semnificativ.

8.4. Patogenie

Virusul pătrunde pe cale respiratorie, se multiplică la nivelul epiteliului respirator, de unde difuzează viremic în tot organismul. Mucoasa respiratorie suferă o agresiune soldată cu denudări, infiltrate inflamatorii,

scăderea secreției de mucus – cu risc de grefă bacteriană secundară. Afectează capacitatea de apărare la infecții prin inhibiția limfocitelor T helper CD.4, scăderea eliberării de imunoglobuline și deprimarea fagocitozei.

8.5. Tabloul clinic

Boală ciclică, parcurge următoarele etape:

– **incubație** – de durată aproape fixă, de 10–11 zile;

– **invazie** – de 3–4 zile, debutând brusc prin febră, alterare importantă a stării generale, astenie, inapetență, curbatură și cefalee, uneori vomă și diaree, și în mod caracteristic prin apariția *triplului catar (ocular* – prin conjunctivită seroasă, *respirator* – prin rinoree apoasă, faringită, faringo-laringo-traheită și chiar bronșită, exprimate prin tuse și disfonie și *digestiv* – prin greață, vomă, uneori și diaree).

La examenul obiectiv, fața arată ca un „facies plâns", iar la examinarea gurii se constată **enantemul caracteristic** ce constă în:

– semnul Koplick (puncte albe foarte mici, sidefii pe mucoasa jugală roșie, în dreptul molarilor și localizate submucos neputând fi îndepărtate);

– hiperemia intensă a mucoasei bucale, mai ales palatală, cu prezența uneori a unor peteșii („piquété-ul hemoragic" al autorilor francezi);

– **faza de stare** începe odată cu apariția **exantemului caracteristic.** Acesta este constituit din pete (macule), uneori ușor reliefate (papule), roșii, de dimensiuni de 0,5–1 cm, extrem de catifelate la atingere și uneori ușor pruriginoase; primele elemente apar la cap, frecvent periauricular, extinzându-se în etape. În prima zi cuprind fața și gâtul; în ziua a 2-a cuprind trunchiul și membrele inferioare; în a 3-a zi se extind și la membrele inferioare (de aci și aserțiunea că „exantemul se scurge de sus în jos"). După generalizare, intensitatea culorii scade în aceeași ordine. Pe măsura generalizării, în zonele deja afectate elementele eruptive confluează, formând plaje întinse, uneori cu foarte puține pete de piele sănătoasă între ele. Există și forme puțin confluente. În curs de 6–7 zile culoarea variază către cafeniu discret („cafea cu lapte"), persistând pentru încă 6–7 zile în convalescență (faza de pigmentație).

În faza de stare se mențin febra intensă, în platou, afectarea severă a stării generale, inapetența, dar multe dintre componentele descrise în invazie dispar (triplul catar și semnul Koplick se șterg în primele zile ale fazei de stare); în locul punctelor sidefii rămân mici ulcerații mucoase de aspect opac (urme de Koplick). Persistă de obicei tusea.

– **faza de convalescență** este marcată de scăderea febrei și de aspectul cafeniu al elementelor eruptive. Se caracterizează printr-o deprimare semnificativă a capacității de apărare, care predispune la reactivarea unor infecții stabilizate (tuberculoza, de ex.) sau la contractarea de noi infecții, mai ales respiratorii. Starea generală și apetitul își revin încet, în cca. 10 zile.

După boală se câștigă imunitate durabilă pe viață.

Se acceptă posibilitatea ca, în cazuri rare, virusul să persiste în organism, predispunând la complicații (PESS).

8.5.1. Forme clinice

Nu există infecții inaparente.

Persoanele vaccinate incomplet (care nu au fost revaccinate) pot face boală tipică după un interval de cca. 18–20 de ani de la prima administrare, din cauza epuizării protecției induse. Pacienții imunodeprimați pot face forme clinice foarte severe, cu complicații amenințătoare cu moartea. Prin imunodepresie devine posibilă contractarea bolii chiar și de către cei corect vaccinați (cazul unor copii infectați cu HIV în faze avansate de SIDA) cu forme de boală severe.

Persoanele care au primit gamaglobulină umană standard, după un interval mai mare de 72 de ore de la contactul infectant, fac o formă clinică atenuată și mult întârziată, ce poartă numele de „rujeolă mitigată" (incubația se prelungește până la 28 de zile, evoluția este medie-ușoară, ferită de complicații, imunitatea după boală fiind neinfluențată).

8.6. Complicații

Complicațiile sunt frecvente (cu o prevalență între 20–50%, în funcție de condițiile socio-economice și de sanitație ale populației). Peste 90% din decese sunt datorate complicațiilor. Ele pot fi date de virusul rujeolos ca atare sau prin suprainfecții bacteriene, favorizate de leziunile mucoase respiratorii și de anergia imună indusă de virus.

Complicațiile cele mai frecvente sunt **la nivelul aparatului respirator**:

– crupul rujeolic (laringită acută obstruantă);
– bronșiolita capilară („catar sufocant");
– pneumonie interstițială virală;
– bronșite purulente de suprainfecție ;
– bronhopneumonii bacteriene de suprainfecție;
– redeșteptarea unor leziuni tuberculoase stabilizate.

Complicații nervoase:

– *encefalita cu incluzii* (precoce – în faza de stare, determinată de invazia primară a virusului la nivelul SNC, cu evoluție letală);

– *leucoencefalita posteruptivă* (în faza de pigmentație, manifestată prin reapariția febrei și instalarea sindromului encefalitic sever); – recunoaște un mecanism alergic la virus sau la modificări induse de virus. Leziunile sunt focale în substanța albă, cu demielinizări, microhemoragii, edem și infiltrate inflamatorii. Evoluția este dependentă de promptitudinea și calitatea tratamentului, boala fiind curabilă prin doze mari, imunsupresoare de corticosteroizi precoce administrate). Același mecanism este acceptat și în cazul mielitei, meningomielitei, polinevritelor, nevritelor și poliradiculonevritei din această fază evolutivă;

– *Panencefalita Sclerozantă Subacută* Van Bogaert (PESS) apare foarte rar, la 1–10 ani după boală, prin invazia secundară a virusului în encefal (se pare că este introdus de către limfocitele și leucocitele circulante care au fixat virusul). Determină leziuni progresive și ireversibile, invariabil letale. Cei mai expuși (statistic) par copiii care au făcut boala naturală în primul an de viață, ceea ce conduce la acceptarea unui defect imunitar prin imaturitate);

– în formele severe se mai descrie o suferință de tip encefalozic, prin *suferința secundară hipoxiei, hipertermiei, tulburărilor acidobazice* etc., și manifestată prin deficite ale senzoriului cu somnolență, apatie, delir și uneori convulsii.

Alte complicații posibile:

– miocardita acută (rară, de obicei infraclinică, diagnostic EKG);

– keratita morbilioasă – spontan reversibilă, fără sechele;

– rujeola în timpul sarcinii presupune traversarea placentei de către virus, soldată frecvent cu moartea fătului și avort spontan, malformații fetale (se recomandă întreruperea sarcinii) sau nașteri premature.

8.7. Diagnostic

În practică, diagnosticul se sprijină pe date anamnestice, epidemiologice și clinice.

Anamnestic, dacă persoana nu a fost vaccinată sau nu a făcut boala naturală.

Epidemiologic, dacă există contact cunoscut sau epidemie în curs;

Clinic, după manifestările descrise:

– în invazie – triplul catar febril și semnul Koplick;

– în faza de stare – exantemul cu caracterele descrise, febra și resturile de enantem (încă vizibile mai multe zile);

– în convalescență – pigmentația reziduală și uneori complicațiile. Rareori se impune confirmarea serologică (prin cercetarea în dinamică a anticorpilor hemaglutinoinhibanți și seroneutralizanți).

8.7.1. Diagnosticul diferențial se face cu:

– exanteme alergice (urticarie alimentară, erupții medicamentoase), de obicei pruriginoase;

– alte boli eruptive virale (rubeola – prezentată la alt capitol, megaleritemul infecțios – dat de parvovirusul B 19, exantemul de Boston – dat de virusul herpetic tip 6, enterovirusuri, virusuri hepatitice, virusul Epstein Barr – dacă pacientul a primit ampicilină), bacteriene (leptospirale, luetice – în luesul secundar, meningococice, salmoneloze – „tifos polonicus"), rickettsiale (tifos exantematic și alte rickettsioze – febre hemoragice) sau de rmatoze (pitiriazis rozat Gibert, pitiriazis verzicolor, unele forme de psoriazis în picături, exsematide);

– exanteme hemoragice diverse (vasculite – infecțioase sau autoimune, eritem polimorf) etc.

8.8. Tratament

Nu există încă nici un tratament etiologic.

Singurele măsuri la îndemână sunt patogenice (sedative, antiinflamatorii, antitusive etc.) și suportive (vitaminizare, susținere calorică și hidroelectrolitică). Spitalizarea este indicată doar în cazul complicațiilor, în schimb în toate cazurile este recomandată *izolarea la domiciliu cu repaos la pat pe toată durata evoluției.* Nu este necesară dezinfecția continuă sau terminală, dar sunt utile aerisiri frecvente ale camerei. Alimentația va fi în conformitate cu toleranța digestivă. Cazurile severe beneficiază de gamaglobuline standard, corticoterapie, susținerea cardiocirculatorie etc.

Complicațiile se tratează corespunzător. Encefalita postrujeolică răspunde la doze foarte mari (imunosupresoare) de Hemisuccinat de hidrocortizon (în jurul a 10–15 mg/kg/zi) sau Dexametazon, la fel crupul rujeolic și catarul sufocant (doze mai mici, antiinflamatorii); suprainfecțiile bacteriene obligă la antibiotice în asociere, pentru acoperirea unui spectru mai larg (amoxicilină sau penicilină cu un aminoglicozid, sau o cefalosporină).

Copiii pot reveni în colectivități după 7–10 zile de convalenscență (pentru a fi feriți de riscul unor noi infecții pe terenul încă imundeprimat prin boală).

8.9. Profilaxia

Nou-născuții sunt rezistenți până la vârsta de 4 luni (cei alimentați artificial) sau peste 6 luni (cei hrăniți la sân), laptele continuând să cuprindă anticorpi materni protectori. Ulterior, până la vârsta de 1 an – când vor fi vaccinați, sugarii sunt receptivi și trebuie protejați atent prin:

– măsuri nespecifice de izolare;

– în cazul unui contact infectant se va recurge la protecția pasivă cu **gamaglobulină standard,** în doze de 0,1–0,2 ml/kg, *cât mai precoce posibil.* Administrarea după 72 de ore va duce la o formă de boală atenuată (rujeola mitigată).

În jurul vârstei de 12 luni se recomandă vaccinarea. **Vaccinul antirujeolic** este un vaccin cu virus viu atenuat (prin treceri succesive pe ou embrionat, peste 120 de pasaje). Se administrează i.m. o singură doză, cu un rapel de întărire în jurul vârstei de 7 ani. În alte țări, acest vaccin este asociat altor vaccinuri vii (anti rubeolic, antiurlian, antipoliomielitic, iar mai recent antihemophilus B și antivaricelos) sau se administrează prin 2 inoculări la interval de 1 lună. Deși slab sau deloc reactogen, vaccinul are o serie de contraindicații relative (care amână momentul administrării) sau definitive.

Unii autori recomandă vaccinarea de necesitate și sub vârsta de 12 luni în caz de contact infectant, vaccinul având capacitate protectoare dacă este administrat imediat după contact (în primele 3 zile).

Imunitatea indusă prin vaccinare a permis totuși apariția unor cazuri de boală, sugerând că ar fi mai slabă decât rezistența dobândită după boala naturală (în care se dezvoltă probabil și o imunitate de tip celular).

OMS a lansat recent un program mondial de eradicare a rujeolei până în anul 2007, prin vaccinarea și revaccinarea întregii populații până la acea dată.

Capitolul 9

RUBEOLA
(GERMAN MEASLES, RUBELLA, RUBEOLE)

9.1. Definiție

Boală infecțioasă și contagioasă specific umană dată de virusul rubeolic, caracterizată printr-o evoluție autolimitantă cu adenopatii caracteristice laterocervicale, exantem generalizat caracteristic și afectarea variabilă dar moderată a stării generale, cu imunitate durabilă după vindecare.

Benignă în cele mai multe cazuri, poate deveni redutabilă la gravide prin efectul teratogen asupra fătului, ducând la malformații.

Este cunoscută de către populație sub denumirea de „pojarul mic".

9.2. Etiologie: Virus ARN din familia Togaviridae.

9.3. Epidemiologie

Boala este universală. Indicele de contagiozitate pare a fi în jurul a 40% dar, corectat prin formele inaparente de infecție, se apropie de 80% sau mai mult. Apare sporadic sau în mici focare în colectivități.

Rezervorul de infecție este exclusiv uman, prin bolnavii acuți aparenți sau inaparenți clinic. Nu există purtători sănătoși de virus, nici surse extraumane.

Durata contagiozității este limitată. Începe în jurul a 3–7 zile înaintea apariției exantemului și încetează după 5–7 zile (aproximativ după dispariția exantemului). Nou-născuții cu rubeolă congenitală, având toleranță imunologică la virus, sunt contagioși toată viața.

Bolnavii elimină virusul prin picături de salivă.

Calea de transmitere este aerogenă, prin contact direct (posibil și indirect prin obiecte recent contaminate).

Poarta de intrare este mucoasa respiratorie, posibil și cea conjunctivală (prin frecare cu mâna contaminată).

Receptivitatea este generală; se acceptă ideea că nou-născuții pot moșteni de la mamele imune o protecție pasivă pentru 4–6 luni.

9.4. Tabloul clinic

Boala parcurge mai multe etape clinice.

Incubația este variabilă, între 14 și 21 de zile.

Debutul este, obișnuit, direct cu semnele fazei de stare – doar în jur de 25% dintre bolnavi recunosc existența unor mici semne premonitorii corespunzând unei scurte faze de invazie (disconfort, subfebră, discretă odinofagie, uneori artralgii).

Faza de stare începe odată cu apariția **exantemului caracteristic**:

– apare într-un singur val;

– este generalizat, cuprinzând concomitent fața, trunchiul și membrele;

– este micromaculos, constituit din pete mărunte de dimensiunea unui bob de linte sau orez, de culoare roz (mai palid sau mai intens), în număr variabil (atenționez asupra posibilității unor forme de exantem foarte bogat și intens colorat cu aspect rujeoliform);

– are o durată variabilă, de la 1 la 4 zile, dispărând prin atenuare, fără pigmentație reziduală.

Starea generală este, cel mai frecvent, puțin afectată (subfebrilitate, disconfort, apetit redus). Cele mai mari inconveniente acuzate sunt artralgiile, prezente mai ales la tineri, cu o rată de 15–20% dintre cazuri (artrita rubeolică afectează atât articulațiile mari – genunchi, glezne, umeri, pumni, cât și cele mici, ale mâinilor; de obicei moderate pot duce însă la impotență funcțională de durată. Uneori apar încă din invazie și pot persista mult timp în convalescență. Se explică prin depunerea periarticulară de complexe imune.

Examenul obiectiv relevă existența unor **adenopatii** slab sau deloc dureroase, localizate caracteristic în zonele laterocervicale, retroauriculare și nucale; ganglionii au dimensiuni mici (cât sâmburii de măslină), sunt mobili, fără periadenită. Apar de obicei încă din invazie și dispar la mai multe săptămâni după boală, având *mare semnificație diagnostică.*

În aproximativ 40% dintre cazuri există un enantem: examinarea faringelui arată o mucoasă hiperemică, necaracteristică, dar mucoasa palatală poate prezenta, în mod particular, un desen vascular cu aspect de marmorații.

Faza de stare durează în jur de 3–5 zile.

Convalescența trece rapid, fără afectarea stării generale a capacității de muncă. Rareori este marcată de astenie și artralgii persistente.

Boala lasă imunitate durabilă, pe viață. Se acceptă posibilitatea persistenței virusului sub formă latentă, în cca. 40% dintre cazuri, pe timp indefinit.

9.4.1. Examene de laborator

Sugestivă pentru diagnostic este leucograma, cu leucopenie moderată, neutropenie și descărcarea de plasmocite în periferie 1–10%. Acest tablou apare doar în 35–40% din cazuri. Mai rar se asociază și trombopenie. VSH este normală.

În vederea confirmării, deși este posibilă cultivarea virusului din secrețiile faringiene, se recurge doar la serodiagnostic. Se urmărește dinamica anticorpilor hemaglutinoinhibanți sau seroneutralizanți. Titrul minim semnificativ este 1/32.

9.5. Complicațiile

Sunt posibile, dar rare: purpură trombo-citopenică, anemie autoimună, encefalită posteruptivă severă (cu o mortalitate în jur de 40%).

Rubeola la gravide ridică cele mai mari probleme. Infecția se transmite fătului pe cale transplacentară. Dacă infecția survine în primul trimestru de sarcină, în plină perioadă de organogeneză, va determina moartea fătului sau apariția de malformații; cele mai frecvente afectează cordul, ochii, oasele și urechile. Dacă survine după încheierea organogenezei, dar înainte de formarea sistemului imunitar, va avea loc o toleranță imunologică ulterioară, virusul fiind interpretat drept SELF. *Copilul va fi incapabil să dezvolte anticorpi protectori și va fi contagios pe toată durata vieții!* Infecția tardivă, în ultimul trimestru, poate deteriora biologic copilul și să inducă o naștere prematură.

9.6. Diagnostic

Se vor avea în vedere argumentele anamnestice (absența bolii sau a vaccinării în antecedente), epidemiologice (contact cunoscut într-o perioadă corespunzătoare limitelor incubației) și clinice. Diagnosticul pozitiv se sprijină pe recunoașterea exantemului și adenopatiei localizate, caracteristice, în contextul unei afectări minime sau ușoare a stării generale. Artralgiile, enantemul și modificările leucogramei sprijină diagnosticul, dar pot lipsi.

9.6.1. Diagnosticul diferențial

În funcție de manifestarea clinică dominantă, se face cu:

– exanteme alergice;

– alte boli eruptive (cel mai frecvent se confruntă cu rujeola și cu scarlatina).

– roseola infantum (exantemul de Boston), dat de herpesvirus tip 6 (boală mult mai rară, benignă);

– megaleritemul infecțios (parvovirus B 19) – foarte rar;

– exanteme date de enterovirusuri, virusul Epstein-Barr și altele;

– luesul secundar;

– pitiriazisul rozat Gibert (este lipsit de adenopatii).

Adenopatiile, dacă sunt sensibile, conduc la confuzie cu toate bolile de sistem limfatic, cu toxoplasmoza acută, infecții adenovirale, mononucleoză infecțioasă, primoinfecție HIV etc.

9.7. Tratament

Nu există tratament etiologic. Forma comună este ușoară, necesită rareori tratament simptomatic (antitermice, antialgice) și mai rar tratament antiinflamator nesteroidian. Complicațiile beneficiază de corticoterapie în doze imunsuporesoare.

9.8. Profilaxia

A fost pus în circulație un vaccin cu virus viu atenuat. Momentul vaccinării se pretează încă la discuții, deoarece durata imunității induse post vaccinal este de aproximativ 15–20 de ani. Părerile cele mai autorizate recomandă vaccinarea copiilor în jurul vârstei de 1 an (cu un trivaccin asociat antirujeolic, antirubeolic și antiurlian). Ulterior, în jurul vârstei de activitate sexuală și de procreere, tinerele fete vor fi testate, cele care nu mai au titru protector fiind revaccinate.

Nu există profilaxie pasivă (s-a încercat administrarea la gravidele receptive și contacte de rubeolă a unor preparate de imunoglobuline specifice hiperimune, dar fără protecție certă).

Capitolul 10

VARICELA cu febră
(CHICKEN-POX, VARICELLE)

10.1. Definiția

Boală infecțioasă și foarte contagioasă specific umană, produsă de virusul varicelo-zosterian cu evoluție autolimitantă, caracterizată prin exantem caracteristic, enantem și evoluție febrilă facultative, cât și prin imunitate durabilă după boală.

Este cunoscută popular sub numele de „vărsat de vânt".

10.2. Etiologie

Virusul varicelo-zosterian, ADN, încadrat ca α-herpesvirus tip 3.

10.3. Epidemiologie

Boală răspândită pe tot globul, apare sporadic sau în mici focare epidemice.

Rezervorul de virus este exclusiv uman, prin bolnavii cu varicelă (orice formă clinică) sau herpes Zoster. Deși foștii bolnavi păstrează virusul în organism sub formă latentă, intracelulară, ei redevin contagioși numai dacă dezvoltă herpes zoster.

Contagiozitatea se întinde de la ultimele 3–5 zile ale incubației până la faza de cruste (chiar dacă secrețiile mai conțin virioni, aceștia sunt defectivi, fără capacitate infectantă). În total, în jur de 14–21 de zile. (si bolnavii cu herpes Zoster elimină virușii pe durata exantemului până în faza de cruste).

Transmiterea este aerogenă (direct) și prin obiecte contaminate cu secrețiii salivare sau din pustule (indirect). Indicele de contagiozitate este în jurul de 95–100%.

Receptivitatea este generală, cu excepția primelor 4–6 luni după naștere, când copiii beneficiază de anticorpii materni transmiși transplacentar și prin alăptare.

Poarta de intrare este respiratorie.

Boala lasă imunitate durabilă cu persistența (de regulă) a virusului în celulele unor ganglioni nervoși ai fibrelor sensitive spinale și craniene pentru o perioadă indefinită. *Ruperea echilibrului dintre apărarea gazdei și virus duce frecvent la reluarea ciclului replicativ viral, cu reapariția exantemului, limitat metameric pe teritoriul de distribuție al nervului afectat – puseu de herpes Zoster (zona).*

10.4. Tabloul clinic

Incubația bolii este variabilă, între 10–18 (21) de zile.

Invazia durează 1–2 zile, dar de obicei lipsește, boala debutând direct în faza de stare (în jur de 10–15% dintre bolnavi pot resimți odinofagie, curbatură, cefalee discrete, concomitent cu o reacție febrilă. Mai rar, a fost descris un eritem generalizat pasager).

Faza de stare este marcată de apariția **exantemului** caracteristic:

– este constituit din elemente eruptive ce se modifică în timp, parcurgând un ciclu de transformare de la maculă (pată), prin stadiile de papulă, veziculă cu un halou hiperemic, pustulă și crustă, până la o cicatrice sidefie ce va dispărea. Întregul ciclu durează 7–10 zile, mai scurt sau întrerupt pentru ultimele pusee.

– apare în mai multe pusee (3–7), fiecare puseu fiind de obicei însoțit de o ascensiune termică. Între pusee febra se remite (în absența complicațiilor);

– datorită coexistenței unor elemente mai tinere cu altele mai evoluate exantemul are aspect polimorf;

– este generalizat, interesând tegumentele în întregime (fața și pielea păroasă, palmele și plantele);

– elementele sunt nedureroase, dar frecvent pruriginoase;

– evoluează superficial în epiderm. Dacă elementele nu sunt distruse prin scărpinat, nu lasă cicatrice definitivă (fibroasă).

Starea generală poate fi nealterată (de obicei la copii) sau pot apărea febră, disconfort, inapetență, curbatură și cefalee, mai rar vome. Adolescenții și adulții fac forme clinice mai severe.

La persoanele cu deficit imun (prin diverse boli ce afectează sistemul de apărare la infecții de tip celular – leucoze, limfoame etc. sau iatrogen, prin diverse terapii imunsupresoare) evoluează sever, chiar letal.

Enantemul este prezent la cca. 50% dintre pacienți și exprimă existența acelorași elemente eruptive la nivelul mucoaselor gurii, conjunctivale sau genitale, dar din cauza mediului permanent umed se ulcerează rapid sub forma unor afte cu contur ciclic sau policiclic, nedureroase, gălbui cu chenar roșu. Au valoare în diagnosticul diferențial al bolii.

Nu există elemente de laborator caracteristice. Apare o leucopenie care poate devia către leucocitoză, în cazul suprainfecțiilor bacteriene.

10.4.1. Forme clinice

Au fost descrise forme hemoragice (prin sindrom de coagulare diseminată intravasculară sau prin vasculită infecțioasă) sau necrotice – în condiția prăbușirii capacității de apărare.

10.5. Diagnostic

Au valoare datele *anamnestice* (absența bolii în antecedente), *epidemiologice* (contact cu cazuri de varicelă sau zonă) și *clinice*, prin exantemul și enantemul descrise.

Rareori este necesară confirmarea virusologică, prin izolarea și identificarea virusului pe culturi celulare, sau serologic, prin titrarea în dinamică a anticorpilor RFC.

10.5.1. Diagnosticul diferențial

Se face cu:

– exanteme alergice buloase (frecvent la copii cu forma de prurigo-strofulus – intens pruriginos, lipsit de enantem);

– înțepături de insecte (pentru stadiul incipient de papule);

– herpes simplex generalizat (rar); toate elementele sunt la fel;

– exanteme enterovirale (boala gură-mână-picior);

– rickettsioza variceliformă (în alte țări);

– dermatoze buloase diverse (durată mult mai lungă): pemfigusul infantil etc.

– vaccina generalizată (istoric de vaccinare antivariolică recentă sau contact cu vaci bolnave);

– impetigo streptococic sau stafilococic (diagnostic bacteriologic facil).

10.6. Complicații

Cel mai frecvent se produce infecția bacteriană secundară a veziculelor (impetiginizare), fapt ce va duce la cicatrice fibroase definitive, retractile. Mai rar pot apărea complicații respiratorii (crup, traheobronșite purulente, pneumonie interstițială sau bronhopneumonii bacteriene) și nervoase (encefalită post eruptivă, severă).

Gravidele cu varicelă transmit virusul transplacentar cu efect teratogen (avort, varicelă congenitală – extrem de rară, sau naștere prematură cu letalitate neonatală mare). Evoluția bolii este mai severă la femeia gravidă, cu complicații respiratorii și chiar cu deces.

10.7. Tratament

Cazurile de boală se izolează la domiciliu, cu asigurarea igienei riguroase a lenjeriei (pentru prevenirea suprainfecțiilor), combaterea pruritului (talc sau alcool mentolat – extern, eventual cu antihistaminice și sedative ușoare), antitermice și tratament sportiv vitaminic. Dietă

normală, după toleranță. La imunodeprimați se recomandă administrarea de gamaglobuline specifice hiperimune și tratament antiviral (Zovirax parenteral sau oral sau alte derivate de Acyclovir, mai rar alte antivirale). La pacienții aflați sub corticoterapie cronică nu se va întrerupe tratamentul (risc de depresie corticosuprarenală), ci se vor scădea dozele sau se va trece temporar pe ACTH natural sau sintetic (Synachten).

10.8. Profilaxie

În afara măsurilor nespecifice de izolare a bolnavilor și supraveghere a contacților, s-a încercat o protecție pasivă cu imunoglobuline standard sau hiperimune specifice, administrate cât mai precoce. De cele mai multe ori s-a reușit doar o atenuare a severității bolii.

Recent a fost introdus în câteva țări (SUA, Japonia, unele țări europene) un vaccin cu virus viu atenuat, administrat i.m. la vârste de 18–24 de luni – cu rezultate excelente. Este indicat mai ales la persoanele cu handicap imun și la toți copiii de vârsta amintită. Imunitatea post vaccinală este aparent foarte bună (peste 98% dezvoltă anticorpi protectori). Durata imunității nu este încă probată.

Capitolul 11

HERPESUL ZOSTER (ZONA ZOSTER)

11.1. Definiție

Dermită acută infecțioasă determinată de reactivarea unei infecții vechi, persistente, cu virusul varicelozosterian, caracterizată printr-o evoluție automilitantă cu dureri locale variabile și exantem delimitat metameric, cu transformare ciclică, urmat de dureri reziduale și cicatrici definitive. În anumite condiții de lipsă de apărare exantemul se poate generaliza.

11.2. Patogenie

Reactivarea infecției persistente este semn de întrerupere a echilibrului dintre gazdă și virusul din celulele nervoase ganglionare de pe rădăcinile posterioare, senzitive ale nervilor spinali sau cerebrali. Echilibrul se poate rupe în cazul unei reexpuneri masive la virus (foarte rar), dar mai ales prin scăderea rezistenței imune a gazdei din diverse cauze:

- șocuri psiho-emoționale, depresii majore;
- boli debilizante intercurente (operații);
- boli cronice, debilizante sau consumptive, de la neoplazii la SIDA.

Cu cât scade mai mult capacitatea de apărare, cu atât sporește riscul de evoluție severă sau extinsă către generalizarea variceliformă.

Localizarea pe neuronii senzitivi explică durerile, mici sau absente la copii și tineri, mari și persistente la vârstnici.

11.3. Epidemiologie

Boala este contagioasă, virusul fiind prezent în lichidul vezicular, dar lipsește în salivă, astfel că durata contagiozității este mult mai scurtă față de varicelă.

11.4. Tabloul clinic

Debutează de obicei prin manifestări nevritice (parestezii, senzație de arsuri, fulgurații pe nervul afectat sau proiectate pe tegumentul de distribuție al acestuia). Ele pot lipsi la copii și tineri. Preced exantemul cu 3–7 zile.

Exantemul este circumscris în limitele dermatomului afectat, de obicei unilateral. Chiar dacă, foarte rar, apare pe două dermatoame, acestea nu sunt simetrice. Elementele eruptive parcurg același ciclu de transformare (maculă – papulă – veziculă – pustulă – crustă – cicatrice), dar deosebit de cel varicelos prin:

– apare un singur puseu eruptiv, maximum două, astfel că *toate elementele se transformă concomitent, în aceeași cadență*, iar aspectul este monomorf;

– chiar în caz de generalizare secundară, dermatomul primar afectat se recunoaște prin bogăția mai mare a exantemului;

– elementele afectează membrana bazală, reparația finală fiind posibil fibroasă în lipsa suprainfecției bacteriene (cicatrice definitivă retractilă sau pigmentată);

– nu se însoțește de creșterea febrei. O eventuală evoluție febrilă sugerează o complicație.

11.4.1. Forme clinice

S-au descris forme eminamente dureroase, fără dermită. Există forme total nedureroase. S-au descris forme recidivante, nu neapărat pe același dermatom.

La persoane foarte deprimate imun (vârsta a III-a, neoplazii sub tratament citostatic etc.) poate evolua necrotic, profund sau cu elemente buloase, confluente, ce duc la denudări persistente și greu de vindecat.

Există forme paralitice, prin afectarea unor fibre nervoase motorii. Zona descrisă de Ramsey și Hunt afectează nervul cranian VIII cu hemiplagie facială, dar pot fi afectați și unii nervi spinali, cu paralizii ce mimează poliomielita. Recuperările motorii sunt dificile și incomplete.

11.5. Complicații

Cel mai frecvent este întâlnit sindromul dureros postzonatos, de durată mare, uneori pe viață.

Mai puțin grave sunt suprainfecțiile cu piogeni, care dau febră și alte manifestări septice și întârzie vindecarea.

Mai pot apărea și complicații oculare (keratită sau ulcerații corneene, uveită) în localizările trigeminale, oftalmice.

Meningitele, meningoencefalitele, sindromul Guillaine-Barre – sunt foarte rare.

11.6. Diagnosticul pozitiv

Este eminamente clinic, după datele descrise (asocierea nevrită-dermită localizate metameric în afebrilitate).

11.6.1. Diagnosticul diferențial

Obligă la evitarea unor confuzii posibile cu:

– herpesul simplex, chiar de primoinfecție (clinic mai violent), prin absența durerilor și a delimitărilor metamerice;

– dermita de contact și arsuri post-caustice locale;

– exema umedă;

– erizipelul streptococic, mai rar impetigo streptococic sau stafilococic.

11.7. Tratament

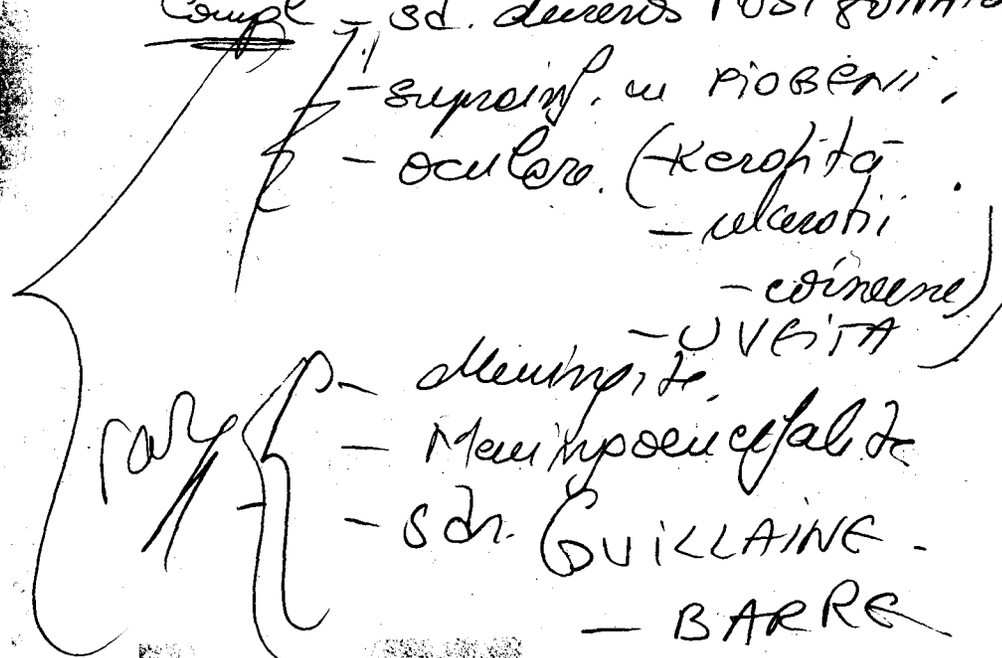
Au fost încercate peste 100 de terapii diverse.

Cel mai greu de stăpânit este durerea nevritică, atât în plină fază de stare cât și ulterior, dermita răspunzând relativ repede la tratament.

Actualmente se recomandă preparate antivirale din clasa guanina-rabinozidelor (**Acyclovir** și derivatele sale), **Brivudină, Vidarabină** și chiar **Rifampicină** (după unii autori francezi, verificată prin experiența personală). Administrarea durează obișnuit 7–10 zile, efectele fiind cu atât mai bune cu cât tratamentul este mai precoce. Preparatul original Rodilemid nu are efectele scontate.

Leziunile hepatice corneene beneficiază de Acyclovir local (în colir), iar uveita de corticoterapie prelungită (2–3 luni).

Sindromul dureros se diminuează parțial sau total sub terapie antiinflamatoare (AINS, corticoterapie cât mai precoce și chiar Rx local), la nevoie asociind vitamine din grupul B și E. Durerile reziduale pot fi controlate la nevoie cu carbamazepină, amitriptilină, antialgice diverse etc.



Capitolul 12

ALTE BOLI ERUPTIVE INFANTILE

12.1. MEGALERITEMUL EPIDEMIC (ERYTHEMA INFECTIOSUM)

12.1.1. Definiție

Boală infecțioasă acută și contagioasă, determinată de parvovirusul B 19 și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă cu exantem maculo-papulos la nivelul feței și trunchiului, cu evoluție variabilă și afectare ușoară a stării generale. Boala este urmată de imunitate durabilă.

Autorii clasici i-au dat și numele de „Boala a V-a" (urmând în ordine după scarlatină, rujeolă, rubeolă și boala Filatov-Dukes – astăzi scoasă din nomenclator, nefiind o entitate clinică de sine stătătoare).

12.1.2. Etiologie

Parvovirus B19, virus ADN de dimensiuni foare mici.

12.1.3. Epidemiologie

Deși contagioasă, este o boală mai puțin răspândită, care apare sporadic. Infecția este mult mai frecvent asimptomatică (la vârsta adultă, peste 40% din populație demonstrează anticorpi specifici, mai ales femeile).

Rezervorul de virus este exclusiv uman.

Receptivitatea este generală.

Transmiterea virusului este aerogenă, poarta de intrare fiind respiratorie. Este posibilă și transmitarea prin transfuzii de sânge (infecția producând viremie latentă clinic).

12.1.4. Tabloul clinic

Incubația (apreciată pe voluntari) durează 14–18 zile.

Debutează direct în faza de stare prin apariția exantemului pe față (pete mari, de 3–5 cm, roșii, ușor reliefate, dispuse simetric pe obraji în „aripi de fluture", nepruriginoase și cu tendință de confluere). În zilele următoare exantemul cuprinde și trunchiul și – mai ales – membrele pe

fețele dorsale, formând plaje de figuri policiclice sau neregulate. Pot exista pusee succesive, elementele putând fi veziculoase sau hemoragice. Durata exantemului variază între 1 și 3 săptămâni și nu lasă urme.

Există și un enantem: pe mucoasele palatală și faringiană pot apărea pete mici roșii-violacee. Starea generală este puțin afectată (febră mică sau absentă, disconfort, uneori artralgii la adolescenți și tineri).

Laboratorul arată uneori leucocitoză cu limfocitoză și eozinofilie moderate.

12.1.5. Diagnosticul clinic nu este ușor, datorită frecvenței reduse și confuziei frecvente cu alte exanteme. Cazurile sugestive se sprijină pe laborator (decelarea anticorpilor specifici de tip IgM – tehnica ELISA).

12.1.6. Tratamentul este simptomatic.

12.2. ROSEOLA INFANTUM (EXANTEMUL SUBIT)

12.2.1. Definiție

Boală acută infecțioasă și contagioasă specific umană, ce afectează sugarii și copiii mici, cu evoluție benignă autolimitantă, caracterizată prin febră de 3–4 zile urmată de un examen maculopapulos fugace; boala lasă imunitate durabilă.

12.2.2. Etiologie: herpesvirus tip 6, ADN similar genetic cu virusul citomegalic.

12.2.3. Epidemiologie

Receptivitatea pare generală.

Raritatea aparentă a bolii (sporadică sau în mici focare) ține mai degrabă de faptul că infecția este mult mai frecvent infraclinic, în special la vârste mai mari. Virusul se transmite aerogen, prin picături de salivă, poarta de intrare fiind respiratorie.

12.2.4. Tabloul clinic

Boala are o incubație probabilă între 3 și 8–9 zile.

Debutează prin febră mare, în platou, de durată aproape fixă de 3–4 zile. În momentul defervescenței febrile, în crisis, apare un exantem maculopapulos, rujeoliform dar neconfluent, de culoare roz intens, care dispare rapid (în 24–36 de ore) fără urme.

Starea generală este puțin afectată; pot fi observate poliadenopatii discrete și unele modificări în comportamentul copilului (iritabilitate, insomnie).

12.2.5. Complicații

Sunt posibile convulsii în faza de stare și afectări encefalitice reziduale cu retard psihomotor sau sechele neurologice (rare).

12.2.6. Tratamentul este simptomatic.

12.3. EXANTEMUL DE BOSTON

Este o boală descrisă clasic cu febră bruscă,angină virală și vărsături însoțite de exantem rubeoliform generalizat pe față și trunchi, care durează variabil, între 1 și 10 zile.

Este determinată de un echovirus de tip 16, cu transmitere probabil respiratorie. Diagnosticul clinic este de probabilitate în absența determinărilor virusologice, greu de efectuat.

Capitolul 13

PAROTIDITA EPIDEMICĂ (MUMPS, OREILLON)

13.1. Definiție

Boală infecțioasă și contagioasă specific umană, determinată de virusul urlian și caracterizată prin febră și evoluție automilitantă cu afectarea inflamatorie, nesupurativă a glandelor salivare și posibil și a altor organe (pancreas, gonade, meninge), lăsând imunitate durabilă după boală.

13.2. Etiologie: virusul urlian, un paramyxovirus (ARN)

13.3. Epidemiologie

Boala are răspândire universală, survenind sporadic și în mici epidemii.

Receptivitatea este generală. Este posibil ca nou-născuții să fie protejați prin anticorpi materni până la 4–6 luni de viață.

Indicele de contagiozitate este în jur de 40–50% (calculat doar la formele clinic manifeste). Corectat și prin cazurile infraclinice se apropie de 80%.

Deși nu are caracter sezonier cert, este mai frecventă iarna și primăvara, posibil datorită condițiilor de aglomerare care favorizează circulația virusului.

Rezervorul de infecție este strict uman, reprezentat de bolnavii acuți cu orice formă clinică (chiar și inaparentă) de boală. Nu există portaj sănătos de virus și nici rezervor extrauman.

Durata contagiozității se întinde între ultimele 5 zile de incubație și 10–14 zile în faza de stare.

Calea de transmitere este aerogenă, prin picături de salivă de la bolnav, prin contact direct, posibil și indirect, și prin obiecte recent contaminate cu secreții.

13.4. Tabloul clinic

Incubația este cuprinsă între 10 și 21 de zile, cu o medie de 16 zile.

Invazia nu este manifestă decât în 25–30% din cazuri, când pot fi prezente starea subfebrilă, discrete dureri de cap și de gât, precum și o stare de disconfort. Durata este de 12–24 de ore.

Faza de stare debutează relativ brusc cu febră (peste 38 de grade), urmată de instalarea unei tumefacții discret sensibile la nivelul uneia dintre glandele salivare parotide. În aproape 25% dintre cazuri debutul este extraparotidian, afectarea primară fiind localizată submandibular, meningean și – mai rar genital (prin orhită).

Parotidita se dezvoltă inițial unilateral, dar în peste 50% dintre cazuri bilateralizează în decurs de 1–4 zile. Tumefacția are toate caracterele clasice inflamatorii (tumor, rubor, dolor, calor și functio-lesa), cu mari variații individuale.

În forma cea mai comună a bolii bolnavul prezintă o asimetrie facială prin tumefacția importantă a regiunii retromandibulare, de la ureche până spre jumătatea superioară a gâtului; tumefacția se întinde spre anterior, prin afectarea prelungirii glandei ce însoțește canalul de vărsare Stenon. La examenul obiectiv zona este caldă, eritematoasă, cu pielea lucioasă neaderentă și neinfiltrată, sensibilă la apăsare; tumefacția are consistență crescută, elastică și se remite lent după 7–10 zile. La examinarea gurii poate fi găsită o anginăeritematoasă nespecifică. La inspecția mucoasei vestibulare de partea afectată, în regiunea molarului 2 superior este foarte vizibil orificiul canalului Stenon (normal invizibil), ca o caruncula reliefată, centrată de un punct roșu pe care nu se scurge aparent nimic.

Afectarea bilaterală poate fi simetrică sau nu. Faciesul capătă aspectul de „pară".

În proporție de 25–40% inflamația poate cuprinde și glandele submandibulare, de orice parte. De regulă, *afectările inflamatorii pot surveni în toată faza de stare, fără nici o ordine.*

Submaxilita urliană se traduce printr-o tumefacție relativ delimitată paramedian submandibular, glanda fiind palpată ca o formațiune elastică, uneori sensibilă, cu axul lung paralel cu marginea mandibulei cu care se învecinează spre extern; de dimensiunea unei prune mari. Tumefacția este nesupurativă și poate bilateraliza secundar.

Alte afectări urliene, considerate de unii autori în mod nejustificat drept complicații, interesează pancreasul, meningele și gonadele, mai ales cele masculine. Ele pot apărea consecutiv unei afectări salivare sau pot fi manifestări primare și chiar singulare.

Există forme clinice în care bolnavul prezintă, una după alta, mai multe determinări virale (chiar și toate), faza de stare durând în aceste cazuri în jurul a 21 de zile. *Fiecare nouă afectare inflamatorie este anunțată de un puseu hipertermic ce se remite în 24 de ore după exprimarea noii determinări.* Astfel, febra poate fi neregulată sau intermitentă, cu un singur moment hipertermic inițial, și mai rar absentă.

Evoluția poate fi ușoară, în afebrilitate și fără afectarea importantă a stării generale. Cazurile intens febrile pot deteriora profund starea copilului, cu greață și vomă, intoleranță digestivă, stare de rău, curbatură, cefalee și tulburări ale senzoriului – cu delir și agitație moderată.

Pancreatita urliană se manifestă clinic rar, în 10–15% dintre cazuri prin ascensiune termică, dureri abdominale „în bară" în etajul superior și vomismente repetate cu intoleranță digestivă. De durată scurtă (2–4 zile) se remite fără urme (nu evoluează niciodată spre alte forme de pancreatită iar afirmația conform căreia ar putea determina un diabet zaharat după mai mulți ani nu este dovedită). Cercetarea sistematică a funcției pancreatice în cursul evoluției unor cazuri de oreion fără semne clinice de afectare pancreatică (cercetare personală) a permis evidențierea unei afectări total infraclinice, trădat de perturbări majore și tranzitorii ale secreților – mai ales de insulină, în aproape 80% dintre cazurile studiate.

Orhita urliană apare numai postpubertar. Rareori primitivă, orhita apare secundar altor manifestări la aproape 25% dintre bolnavii de sex masculin. Se manifestă prin tumefacția – uneori impresionantă, cât un cap de făt – a hemiscrotului, pielea fiind infiltrată, roșie, ușor sensibilă. Palparea glandei este dureroasă, tumefacția interesând testicolul în întregime, fără epididim, și învelișurile externe, cu vaginalită secundară. Suferința este accentuată de încercarea de mers, ortostatism etc. Este posibilă afectarea bilaterală. Inflamația durează spontan 10–14 zile, uneori mai mult în absența tratamentului energic, și este posibil să se însoțească de febră de durată mai mare.

Din punct de vedere anatomopatologic, leziunea virală interesează componenta endocrină a testicolului, cunoscută ca „glanda interstițială", celulele fiind hiperplaziate, edematoase. Creșterea în volum a acesteia *în spațiul închis și inextensibil al testicolului* (membrana albuginee neavând fibre elastice) antrenează ischemierea secundară a epiteliului seminifer, germinativ, *avid de oxigen datorită ratei foarte mari de multiplicare celulară.* Persistența condiției de ischemie, în absența tratamentului, antrenează necroza secundară a epiteliului și azoospermie sechelară de acea parte.

Meningita urliană se manifestă clinic în circa 25–40% din cazuri, mai frecvent la copii mari și adolescenți. Are toate caracterele clinice și de laborator ale meningitelor seroase (vezi capitolul în cauză). Cercetarea sistematică prin puncție rahidiană la bolnavii de oreion fără semne clinice de meningită a demonstrat existența inflamației la nivel infraclinic în peste 80% dintre cazuri.

Evoluează spontan spre remisiune clinică în jur de 14–21 de zile, timp în care febra poate să se instaleze pe durată mai lungă.

Alte localizări posibile dar mai puțin întâlnite sunt:

– **ooforita** (ovarita) tinerelor fete, rară și benignă. Se manifestă prin dureri hipogastrice spontane și la palpare;

– **tiroidita** – întotdeauna reversibilă și benignă, se trădează prin edem sensibil al lojei anterioare a gâtului;

– **miocardita** – infraclinică, se exprimă prin EKG;

– **artrita** urliană – foarte rară la adulți.

13.5. Complicații

În afara celor prezentate (impropriu definite drept complicații de către unii autori), în evoluția oreionului sunt posibile și complicații reale:

– purpura trombocitopenică;

– complicații nervoase:

– encefalita, foarte gravă și cu sechele importante în proporție de 15–30% dintre cazurile diagnosticate;

– mielită și meningomielită;

– poliradiculonevrită;

– nevrite diverse (grav când afectează nervul acustic);

– complicații în sarcină (prin riscul teratogen acceptat asupra fătului, cu malformații congenitale în aproape 20% dintre copiii infectați *in utero*).

13.6. Diagnosticul pozitiv

Se sprijină pe date de tip:

– anamnestic (absența bolii sau a vaccinării);

– epidemiologice (sezon, focar sau contact cunoscut);

– clinic: este ușor în prezența mai multor afectări succesive și dificil în cazul unei singure determinări, mai ales extraparotidiene. Se sprijină pe datele clinice enunțate;

– de laborator: în cazurile necomplicate există o leucopenie și o neutropenie moderate, necaracteristice, cu excepția cazurilor de orhită în care putem găsi leucocitoză și neutrofilie (ceea ce face dificilă diferențierea de orhiepididimitele septice). Diagnosticul poate fi confirmat prin izolarea și identificarea virusului (pe ou embrionat) – rareori necesară și mai frecvent serologic –, prin urmărirea în dinamică a titrului anticorpilor hemaglutinoinhibanți sau fixatori de complement.

13.6.1. Diagnosticul diferențial

Se impune în afectările singulare. **Parotidita** trebuie deosebită de:

– false parotidite (adenite și adenoflegmoane parotidiene, trismusul antalgic, otita medie și externă – cu dureri iradiate în lojă, luxație temporomandibulară, osteită și fractură de ramură mandibulară etc.);

– alte parotidite (din colagenoze, toxice, alergice la fenilbutazonă, din infecția HIV și mai ales cu parotidita septică în care apăsarea externă pe glandă indică o consistență lemnoasă, dureroasă, uneori cu zone de ramoliție, și determină scurgere de puroi pe canalul Stenon);

– alte boli ale glandei parotide (tumori, litiază salivară, insuflare cu aer – la sticlari și cântăreți la trombon, tubă și alte instrumente de suflat etc.).

Submaxilita se deosebește de adenoflegmonul submandibular și flegmonul planșeului bucal prin caracterele locale evocatoare la examenul obiectiv.

Orhita trebuie *rapid diferențiată, în vederea tratamentului, de:*

– orhiepididimita septică, venerianâ (epididimul este întotdeauna interesat – apar scugeri purulente uretrale);

– hernia inghinală strangulată (anamneză definitorie);

– varicocel (dureri fără inflamație);

– tumori ale testicolului (duritate lemnoasă, fără semne inflamatorii);

– flegmon perineal fuzat anterior (stare septică, leziune extinsă);

– dermite acute bacteriene (inflamație fără creșterea în volum a scrotului).

Meningita trebuie deosebită în primul rând de alte meningite cu lichid clar (leptospirală, TBC ș.a.) sau bacteriene (LCR modificat sugestiv). Mai rar intră în discuție diagnosticul diferențial și cu alte boli ale capului și cefei. Foarte frecvent trebuie deosebită de meningism, dar confuzia nu are consecințe terapeutice majore.

13.7. Tratament

Nu există tratament etiologic.

De la caz la caz, se va acționa astfel:

– izolarea bolnavului în familie, cu repaos la pat și alimentație adaptată toleranței digestive;

– calmarea durerilor cu antialgice, antitermice;

– pancreatita se calmează prin întreruperea temporală a alimentației orale (administrare parenterală 1–2 zile, antispastice și corticoterapie antiinflamatorie 3–5 zile);

– meningita poate necesita o terapie antiinflamatorie mai puternică; se va recurge la spitalizare și corticoterapie în doze antiinflamatorii, pe o durată între 7 și 14 zile (în funcție de evoluție);

– în cazul orhitei se va combate energic inflamația prin măsuri locale (suspensor – cu rostul de a anula tracțiunea pe funicul și staza venoasă secundară; aplicarea de gheață – cu rolul de a scădea necesarul de oxigen prin hipotermizare la nivelul epiteliului germinativ și cu rol antiinflamator) și generale – corticoterapie în doze antiinflamatorii, cât mai precoce și pe o durată de 5–7 zile.

Corticoterapia obligă la măsuri suplimentare împotriva efectelor adverse (dietă hiposodată, protecție gastrică, fără exces de glucide).

13.8. Profilaxia

La noi în țară sunt accesibile doar măsuri nespecifice (izolare, supravegherea contacților pe toată durata incubației maxime, măsuri de igienă).

Profilaxia pasivă prin imunoglobuline a contacților receptivi nu a fost satisfăcătoare. În multe țări vest-europene, SUA, Japonia etc. s-a introdus obligatoriu vaccinul antiurlian (vaccin cu virus viu atenuat, administrat în asociere cu alte vaccinuri similare – antirujeolic, antirubeolic, eventual și antipolio, pe cale parenterală – i.m. sau s.c. – în jurul vârstei de 1 an). Se obține o seroconversie bună la peste 95% dintre cei vaccinați, cu eficiență pe viață.

Capitolul 14

MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ (INFECTIOUS MONONUCLEOSIS)

14.1. Definiție

Boală acută infecțioasă și contagioasă produsă de virusul Epstein-Barr și caracterizată printr-o evoluție benignă autolimitantă cu febră, angină și adenopatii, la care se pot asocia și alte manifestări (hepatosplenomegalie, icter, exantem maculopapulos). Boala lasă imunitate durabilă cu posibila persistență a virusului în formă latentă intracelulară pe o durată indefinită.

14.2. Etiologie

Virusul Epstein Barr, un herpes virus (gama) ADN.

În zonele tropicale (centura tropicală africană) determină sarcomul Burkitt, ce afectează sistemul limfatic cervicofacial cu invazie osoasă – probabil prin interferență cu alte infecții proprii zonei, cea mai acuzată *fiind malaria falciparum*. Același virus determină în zonele temperate mononucleoza infecțioasă.

Persistența virusului în celulele mucoasei faringiene pare responsabilă de evoluția către carcinom nasofaringian – întâlnit în Extremul Orient. Ipoteza că ar favoriza și alte evoluții ulterioare către limfopatii maligne, nu este încă probată.

14.3. Epidemiologie

Rezervorul de infecție este strict uman, prin bolnavii cu o formă de infecție acută, aparentă sau nu. Nu există portaj cronic.

Contagiozitatea acestora nu este bine cunoscută ca durată. Începe în ultimele zile ale fazei de incubație și se întinde și în faza de stare (în jur de 14–21 zile). *Receptivitatea* este generală.

Bolnavul elimină virusul prin salivă; se pare că transmiterea este mai puțin posibilă la distanță (spre deosebire de alte viroze respiratorii), necesitând contact foarte apropiat, *prin sărut* (de aceea, i se mai spune și „Kiss disease" sau Boala sărutului"). Cei mai afectați sunt copiii mari și adolescenții, boala fiind mai rară în afara acestor limite.

Apare prin cazuri sporadice sau mici focare epidemice în colectivități școlare și internate.

14.4. Patogenie

Virusul se multiplică în celulele mucoasei faringiene. De aici, prin viremie, va invada organismul, infectând secundar și limfocitele de tip B. În aceste celule virusul nu se multiplică, dar afișează antigenele proprii submembranar, transformând celulele purtătoare în *celule-țintă* împotriva cărora se vor mobiliza limfocitele T. Atât limfocitele B infectate, cât mai ales limfocitele T reactive imun suferă procese de hiperplazie și modificări morfologice, responsabile de aspectul particular al leucogramei. Afectarea infecțioasă a celulelor B va determina și eliberarea pasivă, policlonală de imunoglobuline nespecifice, care explică pozitivarea reacției serologice Paul Bunell – Hăngănuțiu – Deichert-Davidson (cu anticorpi „heterofili") – utilă în diagnosticul de laborator al bolii (**Fig. nr. 9**).

Concomitent se vor forma și anticorpi specifici împotriva antigenelor proprii virusului, cu valoare diagnostică mare, dar greu de pus în evidență (tehnici costisitoare).

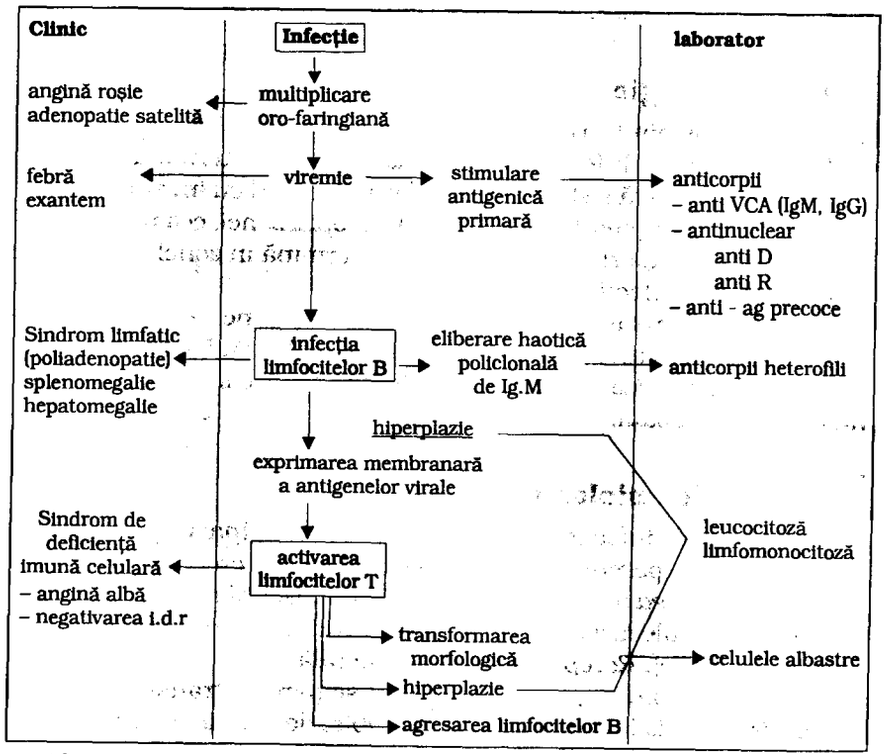


Fig. nr. 9 – Schema patogeniei bolii corelată cu diagnosticul clinic și de laborator

14.5. Tabloul clinic

Copiii mici, în special sub vârsta de 2 ani, fac infecții inaparente.

Formele inaparente sunt posibile și mai târziu, ceea ce ar explica răspândirea bolii în ciuda numărului aparent mic de cazuri. La vârsta adultă, 90–95% din populație are anticorpi protectori, cei mai mulți fără să fi făcut boala clinic manifestă.

Incubația este variabilă, între minim 3 zile și peste 30 de zile.

Debutul este insidios și rapid progresiv, îmbrăcând tabloul unei angine febrile. Starea generală se degradează treptat, dar nu foarte mult, alături de febră făcându-și apariția și dureri difuze (curbatură sau cefalee), astenie și inapetență. Treptat apar și adenopatiile superficiale în special în loja submandibulară, mai puțin caracteristic și laterocervical sau axilar. Ganglionii sunt mari, uneori foarte mari, vizibili (nu numai palpabili), fără edem sau periadenită și nedureroși. Examenul faringelui exprimă o angină în toate cazurile; cel mai des are aspect eritematos, necaracteristic, dar în jur de 30–40% dintre cazuri prezintă o angină de tip bacterian, cu depozit purulent confluent în false membrane ce acoperă tonsilele, *putând fi extinse și pe luetă sau stâlpii anteriori ai faringelui.* Aceasta este expresia grefei bacteriene locale pe terenul imunodeprimat prin boală.

În afara acestei triade constante se mai pot pune în evidență:

– splenomegalie (moale, nedureroasă, friabilă) care poate duce la accidente prin rupturi spontane sau traumatice cu șoc hemoragic. Apare doar în proporție de 35–50% dintre cazuri;

– hepatomegalie moale nedureroasă, nespecifică la 25–35% dintre cazuri, dar putând evolua la 10–15% dintre cazuri, cu sindrom de citoliză și icter (adevărată hepatită mononucleozică);

– exantem maculopapulos cu aspect rujeoliform sau urticarian, necaracteristic. Apare rar, mai ales în cazurile tratate cu ampicilină (corelare de mare frecvență, care conduce pe unii autori la propunerea unui test diagnostic cu ampicilină în cazurile bănuite de mononucleoză). Exantemul are o durată variabilă, în jur de 7–10 zile;

– enantem (pete hemoragice pe mucoasa palatală) în 25–30% dintre cazuri;

– edeme palpebrale tranzitorii, necaracteristice, în 25% dintre cazuri.

Evoluția este variabilă în timp. După 10–14 zile de la debut (uneori chiar 21 zile) febra scade, iar celelalte semne se atenuează.

14.5.1. Forme clinice

Se acceptă faptul că cea mai mare frecvență o au cazurile de infecție inaparentă sau cu forme clinice necaracteristice, rămase fără diagnostic.

14.6. Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este sugerat de date clinice (angină febrilă aparent *rezistentă la antibiotice*, cu adenopatii mari submandibulare). Asocierea icterului sprijină diagnosticul, confirmarea fiind dată de laborator.

14.6.1. Testele de laborator

Acestea sunt indispensabile.

1. În mod constant se descrie un tablou sangvin aproape caracteristic cu leucocitoză, limfocitoză absolută și neutropenie *relativă și cu apariția în periferie a unor celule „albastre" (în nomenclatura Școlii Franceze)*, descrise pentru prima dată de Downey (la noi poartă numele de „virocite" sau „limfomonocite"). În realitate sunt limfocite T reactive, ca urmare a incitării antigenice din partea limfocitelor B infectate. Hematologic sunt celule mari (25–30 microni), cu citoplasmă vacuolară albastră, de forme neregulate, cu nuclei foarte mari și cromatină pulverulentă – ceea ce diferențiază celula de plasmocite). Leucograma se modifică astfel încă de la debut și poate persista mai multe săptămâni sau luni după boală sugerând numele bolii.

2. Cazurile se confirmă prin *evidențierea anticorpilor heterofili* cu ajutorul testului ce poartă numele lui Paul, Bunell, Hăngănuțiu, Deihert și Davidson. Reacția nu are specificitate reală de tip antigen-anticorp. Ea se desfășoară în trei etape, din care prima etapă evidențiază existența anticorpilor („test de prezumție"), iar etapele II și III vor diferența anticorpii heterofili din mononucleoza infecțioasă de alte tipuri de anticorpi cu comportament asemănător, ce apar în multe alte situații patologice, cum ar fi infecții, boli de colagen, boala serului etc.

– în prima etapă, serul bolnavului, se pune în contact în diluții progresive, cu o suspensie de hematii de berbec. Anticorpii heterofili determină o hemaglutinare, evidențiată după incubarea tuburilor la 37 de grade timp de 24 de ore. Serurile hemaglutinante la un titru ≥ de 1/56 sau 1/64 vor fi supuse etapei a II-a, fiind probabil pozitive.

– în etapa a II-a restul de ser se împarte în două părți. O primă parte se pune în contact cu o suspensie de hematii de bou pentru 30 de minute, la temperatura camerei (hematiile de bou fixează prin adsorbție simplă doar anticorpii din mononucleoză, și nu afectează celelalte tipuri de anticorpi heterofili). Cea de a doua parte din ser va fi pusă în contact cu un extract de rinichi de cobai, care are calitatea de a fixa toți ceilalți anticorpi fără a afecta pe cei din mononucleoză. Reacția durează tot 30 de minute la temperatura camerei.

– în etapa a treia se reia prima reacție de punere în contact a celor două eșantioane de ser decantate fiecare separat, cu suspensia de hematii de berbec incubându-se la 37 de grade timp de 24 de ore. Dacă titrul hemaglutinant scade semnificativ (până aproape de zero) în sistemul care a folosit serul adsorbit pe hematii de bou, înseamnă că anticorpii de la bolnav sunt de tip mononucleoză infecțioasă și confirmă diagnosticul. Orice altă situație infirmă suspiciunea (negativarea reacției în sistemul de ser tratat cu extract de rinichi de cobai sau negativarea ambelor sisteme). **(Fig. nr. 10)**.

	I	II		III
	Test prezumție			
	Hemaglutinare	hematii bou	Extr. rin. cobai	
Mononucleează infecțioasă	+++	adsorbit	-	-
Alte situații	+++	-	adsorbit	+++

Fig. nr. 10 – Semnificația testului Paul Bunell-Hăngănuțiu-Deihert –Davidson

Testul poate fi negativ la copii (până la 50% dintre cazuri) și la o parte din adulți sau se poate pozitiva cu întârziere. Trebuie repetat în caz de suspiciune clinică mare și în caz de test negativ la prima determinare.

Davidson a propus ulterior un test rapid pe lamă, suficient de sensibil și orientativ, („Monospot"), dar fără a permite titrarea anticorpilor în cauză **(Fig. nr. 11)**. Pe o lamă de sticlă se așază la distanță două picături de ser de la bolnav. Prima va fi amestecată cu o picătură de suspensie de hematii de bou, iar a doua cu extract de rinichi de cobai. După 30 de minute se va aplica în mod egal peste ambele o suspensie de hematii papainate de cal (papaina degradează membrana hematiilor făcându-le mai sensibile la hemaglutinare). După 1–2 ore se examinează. Hemaglutinarea se traduce prin apariția de grunji. *Testul va fi considerat pozitiv numai dacă aglutinarea se produce în picătura tratată cu extract de rinichi de cobai* (care are în libertate doar anticorpii de mononucleoză). Dacă aceasta apare numai în picătura care conține hematii de bou sau în ambele picături, *se infirmă mononucleoza* (știind că hematiile de bou scot din sistem anticorpii de mononucleoză, dar îi lasă liberi pe ceilalți).

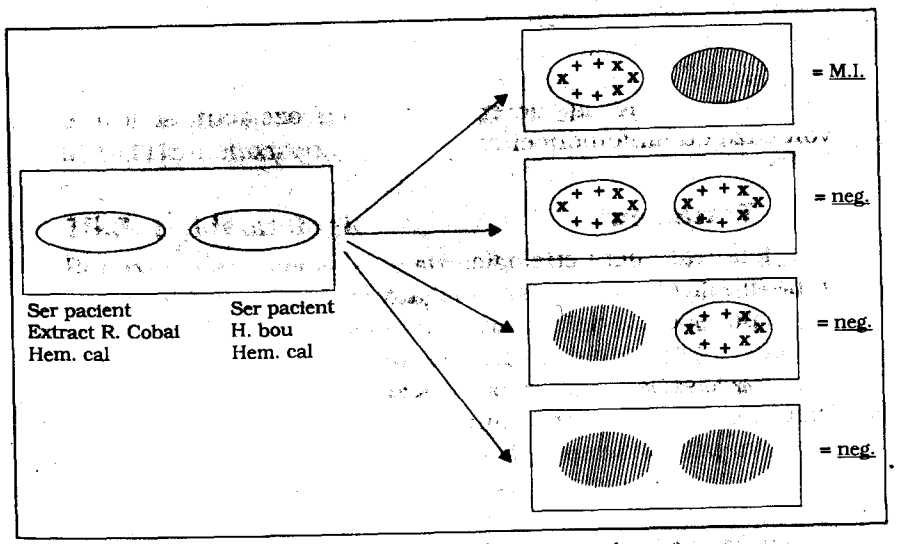


Fig. nr. 11 – Schema diagnosticului Monospot.

3. În situații speciale se recurge la teste serologice specifice ce pun în evidență anticorpii antivirali. Acestea sunt considerate de rezervă datorită costurilor mari, chiar și în țările bogate. Prin tehnica de imunofluorescență indirectă și, mai recent prin ELISA, se evidențiază anticorpii:

– *anticapsidă virală (VCA)* de tip IgM și parțial IgG la un titru semnificativ minim de 1/80. Aceștia apar cel mai devreme, chiar în faza de stare;

– în covalenscență apar și *anticorpii antiantigen precoce (anti-D și anti-R);*

– în urma lor apar, cu întârziere de peste 3 luni, *anticorpii antiantigen nuclear și fixatori de complement.* În acest moment au dispărut din circulație anticorpii anti VCA de tip IgM.

Pentru tot restul vieții se vor menține cei anti-VCA de tip IgG și antiantigen nuclear, alături de anticorpii fixatori de complement, fără a ști care asigură imunitatea.

14.6.2. Diagnostic diferențial

Cel mai des acesta pornește de la datele clinice sau hematologice.

Angina ridică în discuție diferențierea de:
– anginele bacteriene rezistente la tratament;
– alte angine virale;
– angina diftrică (diagnostic de laborator);
– angine ulceronecrotice secundare (agranulocitoză, leucoze acute ș.a.)

În caz de adenopatii:
– adenopatii tuberculoase;
– toxoplasmoză;
– leucoze acute;
– infecție HIV.

Leucograma obligă la diferențierea de leucoze acute și de alte boli ce evoluează cu limfomonocitoză.

14.7. Tratament

Nu există tratament etiologic.

Bolnavii se izolează (nu este obligatorie spitalizarea) în condiții de repaos la pat și dietă de cruțare.

Se recurge cât mai devreme la tratament antiinflamator (AINS sau corticosteroizi) asociat cu Eritromicină sau Cotrimoxazol (pentru controlul florei bacteriene faringiene) pe o durată încă 3–5 zile după scăderea febrei.

Nu există profilaxie specifică.

Capitolul 15

DIFTERIA

15.1. Definiție

Boală acută infecțioasă și contagioasă specific umană, determinată de bacilul difteric și caracterizată printr-o evoluție severă, posibil letală, autolimitantă cu anginăcaracteristică și semne clinice produse de toxina diftrică. Boala nu lasă imunitate durabilă.

15.2. Etiologie

Corynebacterium diphteriae, bacil Gram pozitiv aerob, cu dimensiuni de 3–5 microni, cu capete măciucate ce conțin corpusculii metacromatici descriși de BABEȘ și ERNST, grupat caracteristic în mediul biologic sub formă de litere chinezești. Crește greu pe medii uzuale, dar foarte bine pe medii selective.

Bacilii nu sunt invazivi; ei se multiplică la poarta de intrare și secretă o exotoxină puternică, foarte difuzibilă, care afectează toate celulele, dar mai ales cele miocardice și fibrele nervoase lungi, prin blocare enzimatică și moarte celulară. În funcție de capacitatea de toxigeneză, și corelat cu caracterele culturale, se descriu 3 tipuri principale: tipul GRAVIS, cel mai toxigen, tipul INTERMEDIUS – toxigen facultativ și tipul MITTIS-netoxigen.

15.3. Epidemiologie

Rezervorul de infecție este strict uman, prin bolnavii de difterie, dar – mai ales – prin purtătorii sănătoși de bacili difterici la nivel faringian. Transmiterea este aerogenă, prin picături de salivă (cel mai des) sau de secreții infectate (cazul altor localizări, extrafaringiene). Cazurile sunt de contact, rareori indirect, prin obiecte contaminate cu secreții.

Durata perioadei de contagiozitate este dictată de starea de purtător.

Poarta de intrare este de obicei faringiană, dar este posibil și la nivelul altor mucoase sau chiar al unor plăgi contaminate (difterie extrafaringiană).

Receptivitatea naturală este generală (dar mult restrânsă prin vaccinare). Poate fi practic verificată prin testul i.d. Shick sau prin testarea titrului

de anticorpi antitoxici induși prin vaccinare (titrul minim protector = 0,03 u/l ml ser).

Indicele de contagiozitate este mare, dar greu de apreciat în zilele noastre.

15.4. Tabloul clinic

În forma comună de angină difterică incubația este scurtă (2–5 zile).

Uneori se poate reconstitui o scurtă fază de invazie, de 12–24 de ore, cu disconfort, subfebrilitate și discretă odinofagie. O eventuală examinare a faringelui în această fază surprinde o hiperemie difuză și un exsudat opalin translucid, ca albușul de ou, la nivelul tonsilelor.

Faza de stare este declanșată de constituirea anginei cu aspect patognomonic: bolnavul are odinofagie și o halenă neplăcută, uneori alterarea fonației, iar la examenul fundului de gât, pe fondul hiperemic al mucoasei se văd **falsele membrane** (depozite albe-gălbui sau cenușii, aderente și înfundate în planul mucoasei, acoperind inițial tonsilele, dar cu **tendință manifestă la extindere în zonele vecine** – mucoasa palatală, faringiană posterioară). Ele sunt **și foarte aderente** (nu se lasă îndepărtate cu spatula). Dacă sunt smulse cu penseta lasă o ulcerație sângerândă cu refacerea membranelor în 24 de ore. **Falsele membrane sunt constituite din mucoasa faringiană necrozată sub acțiunea toxinei difterice, cu produse de inflamație și tromboză în submucoasă.**

Concomitent apare o febră moderată, o astenie neobișnuită, fatigabilitate, labilitate circulatorie cu paloare și ochi încercănați, inapetență, mai rar curbatură sau cefalee. Pot apărea vărsături și dispnee de efort. *Caracteristică este această stare, mai mult toxică decât inflamatorie.*

La examenul obiectiv se constată adenita submandibulară și laterocervicală cu periadenită și edem inflamator ce deformează aspectul gâtului (mult îngroșat, moale și sensibil). A primit numele de „gât proconsular" (BULL-NECK în limba engleză).

Dacă nu se intervine terapeutic, evoluția este gravă prin complicațiile amenințătoare cu moartea. Dacă pacientul supraviețuiește în absența tratamentului, fenomenele locale și generale se remit în 14–18 zile, cu risc de a rămâne purtător faringian de germeni. Dacă este tratat corect și în timp util, în 3–4 zile febra dispare, falsele membrane se elimină și pacientul intră în convalescență.

15.4.1. Forme clinice

Există forme deosebit de severe, rapid letale (difteria malignă).

În zilele noastre ne confruntăm cu forme ușoare la vaccinați (cu rest de imunitate), ce nu îmbracă aspectul clasic și pot trece nediagnosticate (risc epidemiogen mare). Deseori ele se trădează prin complicațiile întârziate specifice.

15.5. Complicații

Toxina difterică determină complicații locale și la distanță.

Local, prin extinderea falselor membane la căile respiratorii, în faza de stare apare *crupul (laringita acută obstruantă)* cu evoluție letală prin asfixie în lipsa tratamentului.

Propagarea la distanță determină complicații cardiocirculatorii, **miocardita** putând fi exprimată doar electric sau prin tahiaritmii sau putând duce la insuficiență cardiacă, colaps circulator sau stop. Aceasta apare fie precoce (foarte gravă), fie în convalescență, în cazurile tratate târziu sau deloc.

Complicațiile nervoase apar în convalescență și constau în paralizii de nervi cranieni și spinali. Cel mai precoce, la cca. 3 săptămâni de la debut, indiferent de forma clinică, poate apărea *paralizia de văl palatin – cu valoare diagnostică retroactivă în cazurile necunoscute de boală.* Se manifestă prin voce nasonată și refluarea lichidelor pe nas la orice încercare de deglutiție a lor. Solidele pot fi înghițite. La examenul fundului de gât vălul atârnă inert, simetric, închizând ca o cortină vederea spre fundul gâtului. În zilele următoare mai pot apărea:

– paralizia de oculomotori, cel mai frecvent perechea a III-a cu ptoză palpebrală, strabism, diplopie și paralizia acomodării la vederea de aproape *(semnul Argyll-Robertson inversat).* Pot fi interesați și ceilalți oculomotori (IV și VI), de obicei simetric. Nervii cranieni de fosă posterioară sunt mai rar afectați clinic manifest;

– paralizii spinale, mai ales ale nervilor lungi ai membrelor (sciatic popliteu extern cu picior balant, cubital cu mâna balanță, ș.a.).

Toate paraliziile se produc prin afectarea celulelor Schwann ce produc mielină din tecile fibrelor lungi, fapt ce întrerupe propagarea saltatorie a impulsului nervos. După 2–3 luni teaca se reface, iar paralizia se remite total.

Mai rar pot fi afectați rinichii sau alte parenchime.

15.6. Diagnostic

Ca lege generală, diagnosticul clinic, chiar la nivel de suspiciune, nu așteaptă confirmarea bacteriologică și obligă la tratament imediat. Diagnosticul pozitiv se sprijină pe date:

– *anamnestice* (absența vaccinării, eventual **dovedită prin absența anticorpilor protectori).** În această direcție, se recoltează obligatoriu de la pacient 10 ml de sânge într-un flacon steril, serul servind ulterior la titrarea anticorpilor antitoxici care ar trebui să existe dacă pacientul a fost vaccinat; titrul minim protector este de 0,03 u. antitoxice/ml ser. Se mai poate recurge și la efectuarea i.d. Shick (folosirea acesteia în scop diagnostic este pe cale de a fi abandonată, păstrându-se doar pentru aprecierea stării de receptivitate într-un eșantion de populație vaccinată).

– *epidemiologice* (focar sau contact cunoscut);

– *clinice*: în faza de stare au valoare patognomonică:
  – existența falselor membrane, nedetașabile și în extindere pe țesuturile vecine (reprezintă semnalul cel mai important);
  – aspectul de gât protector;
  – coloratura toxică a afectării generale;
  – existența unor complicații precoce (crupul difteric, complicații cardiocirculatorii sau nervoase).
– *de laborator.*

Orice suspiciune obligă la un diagnostic de laborator imediat.

Se vor recolta trei tampoane de exsudat faringian (de la nivelul falselor membrane). Primul va servi efectuării de frotiuri colorate Gram și albastru Loffler (se vizualizează morfologia bacililor, așezarea caracteristică în litere chinezești și corpusculii metacromatici).

Cu al doilea tampon se fac culturi pe medii selective (Loffler, Clauberg, Tinsdall, Gundel-Tietz etc.) ce se incubează la termostat 24 de ore. Pe acestea se apreciază caracterele culturale și servesc ca sursă de germeni pentru cercetarea toxigenezei.

Al 3-lea tampon se scufundă 18–24 de ore într-un mediu lichid de îmbogățire (O.C.S.T), de pe care se vor face apoi culturi pe mediile selective.

Toxigeneza se verifică prin metode biologice (pe animale de laborator) sau in vitro prin metoda dublei difuziuni în gel (Ouhterlony-Eleck-Frobisher).

Nu se va aștepta rezultatul acestor cercetări bacteriologice.

Chiar cu riscul infirmării ulterioare se va începe imediat tratamentul.

15.7. Tratamentul

Difteria se spitalizează obligatoriu, cu declarare nominală *chiar la nivel de suspiciune* și tratament obligatoriu.

Se va iniția imediat tratamentul complex, constând în:

– tratament antitoxic de urgență, cu **ser antidifteric** în doză proporțională cu gravitatea și cu masa corporală. Pentru formele ușoare de administrează 10.000–20.000 u., iar pentru cele grave între 50.000 și 100.000 u. Fiind ser heterolog, se vor lua măsuri de prevenire a unui eventual șoc la proteină străină (executarea prealabilă a desensibilizării și administrarea sub protecție de antihistaminice – Romergan și/sau corticoterapie). *Serul blochează toxina încă liberă în circulație și pe cea viitoare, dar nu are nici o acțiune asupra celei deja fixate în țesuturi.* Nu se va mai reveni cu o nouă administrare în zilele următoare. Serul va asigura o protecție pasivă specifică pentru o durată de 14–16 zile.

– **antibiotice,** de elecție Eritromicina în doze de 30 mg/kg/zi pentru 10 zile – în scopul sterilizării focarului de la poarta de intrare. În țările anglosaxone se recomandă în primul rând Penicilina G (la noi se recurge la aceasta ca alternativă în cazuri de intoleranță, în

doze de 50.000–100.000 u/kg corp/zi). Se mai pot folosi lincosamide (Linco- și Clindamicină), chiar și tetracicline.

– tratamentul patogenic se impune în stările grave (monitorizare cardiocirculatorie, reechilibrare acidobazică și azotată, oxigenoterapie etc. sau complicate. Crupul difteric este o urgență chirurgicală, obligând la traheostomie de necesitate și tratament antiinflamator energic;

– măsurile igieno-dietetice sunt esențiale, repaosul la pat fiind obligatoriu pe toată perioada de stare, mai ales pentru cazurile diagnosticate cu întârziere (risc major de complicații). În funcție de evoluție, poate dura chiar și 30 de zile. Dieta va fi adaptată toleranței digestive și capacității de deglutiție;

– tratament suportiv cu vitamine din grupul B și calciu etc.

Din cauza epuizării rapide a protecției induse prin ser și lipsei naturale de anticorpi protectori după boală, **toți bolnavii vor fi vaccinați complet cu o schemă accelerată.**

15.8. Profilaxie

Protecția populației este realizată prin vaccinare. Anatoxina difterică este cuprinsă în trivaccinul DTP, vaccinarea începând de la vârsta de 6 luni prin 3 inoculări i.m. la interval de o lună. Primul rapel se va face apoi la vârsta de 18 luni – 2 ani (tot cu trivaccin), iar al 2-lea la intrarea în școală (la 7 ani) cu DT. După alți 7 ani se mai face un rapel cu bivaccinul DT. După 10 ani de la acesta se preconizează rapeluri cu bianatoxina dT cu ocazia eventualelor protecții antitetanice post accident.

La apariția unui caz de boală măsurile sunt specifice și nespecifice, urmărind:

1 – în focarul în care a fost depistat cazul se va proceda imediat la:
– izolarea în spital a bolnavului;
– dezinfecția terminală;
– supravegherea zilnică a contacților și internarea celor suspecți de la primele semne de boală. Unii autori recomandă de la început o chimioprofilaxie la contacții apropiați cu Eritromicină sau Penicilină timp de 7 zile.

2 – cercetarea stării de portaj a membrilor colectivității. Cei depistați vor fi internați și sterilizați obligatoriu cu aceleași antibiotice și cu control bacteriologic al eficienței.

3 – cercetarea stării de receptivitate în colectivitatea în cauză. În funcție de rezultat și de evoluția epidemiei, se poate recurge la revaccinarea populației din acea colectivitate.

Capitolul 16

TUSEA CONVULSIVĂ (WOOPING CAUGH, PERTUSSIS, COQUELUCHE)

16.1. Definiție

Boală acută infecțioasă și foarte contagioasă specific umană, determinată de bacili din genul *Bordetella (pertussis* și *parapertussis)* și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă cu tuse caracteristică și afectarea variabilă a stării generale, modificări hematologice caracteristice și risc mare de complicații. Boala lasă imunitate durabilă.

Este cunoscută popular sub numele de „tuse măgărească".

Este socotită printre cele mai grave boli contagioase ale sugarului.

16.2. Etiologie

Bordetella pertussis și *parapertussis* sunt cocobacili Gram negativi.

Deși foarte înrudiți, au antigenitate distinctă, astfel că nu imunizează reciproc. *Bordetella pertussis* este implicată în peste 95% dintre cazurile de boală.

Cresc greu, pe medii speciale cu sânge (mediul Bordet-Gengou). Atât *in vitro* cât și *in vivo*, culturile parcurg un proces de degradare biologică. Faza I corespunde germenilor cu calități biologice complete (patogenitate și virulență, rezistență în mediu, culturabilitate etc.), după care trec succesiv în fazele II, III și IV, forme adaptative care-și pierd virulența și chiar infectivitatea. Secretă o serie de toxine ce le conferă patogenitatea (toxina clasică *pertussis*, hemaglutinina filamentoasă, citotoxina, toxina dermonecrotică, hemolizina ș.a.).

16.3. Epidemiologie

La noi în țară este endemică, dezvoltând cazuri sporadice sau focare epidemice restrânse.

Rezervorul de infecție este strict uman, prin bolnavii acuți cu forme de boală tipice, dar mai alés atipice (cazul adulților care și-au pierdut o mare parte din imunitatea postvaccinală).

Contagiozitatea începe din ultimele zile de incubație, este maximă în invazie și în primele 2 săptămâni ale fazei de stare (corespunde fazei biologice I a germenului) și se stinge treptat către convalescență.

Bolnavii transmit germenii prin picături de salivă, direct, posibil și indirect (obiecte contaminate recent).

Receptivitatea este generală, chiar și la nou-născuți (aceștia nu moștenesc anticorpi protectori materni deoarece, fiind pe suport IgM, anticorpii nu traversează placenta și nu apar în lapte).

Poarta de intrare este respiratorie.

16.4. Patogenie

Germenul se fixează și se multiplică la nivelul mucoasei traheobronșice, nefiind invaziv. Inflamația locală va determina iritarea continuă a terminațiilor nervoase vagale ce servesc drept aferențe reflexului de tuse (perioada de tuse bronhogenă, corespunzând invaziei și, parțial, perioadei de început a fazei de stare). Prin repetare tot mai frecventă, se constituie la nivel cortical un focar de excitație dominantă la nivelul proiecției centrului tusei, care va ajunge să atragă alte proiecții corticale mai slabe (perioada neurogenă prin care tusea poate fi declanșată de diverși stimuli sensitiv-senzoriali) chiar cu formarea unor reflexe condiționate patologice (ceea ce explică persistența tipului spastic emetizant de tuse luni de zile, mult după vindecarea bolii la unii copii).

Toxinele eliberate de *Bordetella pertussis* difuzează în organism determinând cea mai mare parte din menifestările de boală generală, modificările particulare ale leucogramei și evoluția ulterioară autolimitantă cu imunitate durabilă.

16.5. Tabloul clinic

Incubația se întinde între 1 și 3 săptămâni în funcție de mărimea inoculului și receptivitatea copilului.

Invazia durează în jur de 2 săptămâni, de la prima manifestare (prima tuse) până când aceasta îmbracă aspectul caracteristic. Evoluează în afebrilitate, de multe ori fără modificarea stării generale, și în general *este neglijată de bolnav sau aparținători*, fiind considerată o traheobronșită banală.

Faza de stare începe când tusea devine caracteristică. Aceasta este profundă, survine în accese (10–20 în formele medii, 30–50 în formele severe în 24 ore), accese constituite din chinte repetate (5–9), fiecare chintă având un inspir profund *(repriză)*, șuierător datorită strâmtării caracteristice a glotei, urmat de o succesiune de sacade expiratorii de tuse, care evacuează cam tot aerul ce se poate disponibiliza; cu sau fără o apnee trecătoare se reia chinta cu o nouă repriză (de aer). Accesul se termină frecvent prin vărsături.

Tusea este chinuitoare, cianogenă și emetizantă, fără expectorație, rareori putând fi eliminat un „dop" de mucus gros, aderent și translucid. Inspirul șuierător a atras denumirea de tuse măgărească, prin asemănarea cu răgetul măgarului.

Între accese starea generală poate să fie aparent normală. Uneori copilul simte apropierea acceselor și caută protecție la mamă.

Formele severe de boală, de regulă la copiii sub vârsta de 1 an, dar frecvente și la alte vârste, evoluează cu febră (moderată), afectarea stării generale și în special de nutriție, prin vomismentele repetate, împiedicarea odihnei nocturne și apariția de complicații.

În cazul formelor medii, necomplicate, faza de stare durează între 2 și 4 săptămâni; trecerea spre convalescență se face pe nesimțite, prin rărirea și scurtarea acceselor, chintele fiind treptat mai puțin chinuitoare sau emetizante.

Convalescența nu are o durată fixă, putând să se întindă în jur de 2 săptămâni; cel mai important aspect în această perioadă este scăderea capacității de apărare la infecții cu risc de complicații; la unele cazuri este posibilă persistența tipului chintos de tuse sau revenirea acestuia după o perioadă de remisiune – prin existența încă a reflexului condiționat patologic la nivel cortical.

16.5.1. Forme clinice

La copiii foarte mici s-au descris echivalențe de tuse (strănutul spasmodic, apneea spasmodică);

La adulții care păstrează un rest de imunitate postvaccinală, boala se poate manifesta nespecific, fără risc de complicații, dar deseori neglijate sau nediagnosticate pot duce la constituirea unor focare de infecție necontrolate terapeutic.

16.6. Complicații

În funcție de importanță și de mecanismul de producere se descriu:

– complicații mecanice (hernieri ombilicale, inghinale, crurale, diafragmatice)

• hemoragice prin hipertensiunea din teritoriul cav superior în accesul de tuse (conjunctivale, palpebrale, mai rar epistaxis etc.);

• pulmonare (pneumotorax spontan, emfizem subpleural și chiar mediastinal, rupturi bronșice cu risc de bronșiectazii etc.);

– complicații nervoase – encefalită prin mecanism mixt alergic-hipoxic-toxic, cu evoluție dintre cele mai severe și cu sechele importante la supraviețuitori;

– complicații toxice – apneea cu stop respirator, fie în inflație, fie în exuflație;

– complicații infecțioase – pneumonia *pertussis* și diverse suprainfecții (otice, sinusale, bronhopneumonice, deosebit de severe, chiar letale).

16.7. Diagnosticul pozitiv se susține:

– pe date anamnestice (absența vaccinării la copiii care au depășit vârsta respectivă);

– pe date epidemiologice (contact cu copii și mai ales cu adulți care tușesc persistent sau caracteristic);

– pe date clinice, uneori decisive (în faza de stare): accesele caracteristice pe fondul lipsei de afectare a stării generale și în afebrilitate sau pe fondul unor complicații sugestive.

Diagnosticul poate fi dificil în formele necaracteristice sau în perioada de invazie dacă nu dispunem de elemente epidemiologice sugestive;

– pe date de laborator. În faza de stare a fost descrisă o modificare caracteristică a leucogramei sub acțiunea toxinelor *pertussis* (leucocitoză – uneori la valori leucemoide de 40.000–60.000 elem./ml, cu limfocitoză absolută de 60–80% fără aspect modificat); VSH este normal sau puțin modificat.

În unele cazuri se poate recurge la diagnosticul bacteriologic (izolarea germenului pe mediul Bordet-Gengou, dificilă din cauza rezistenței scăzute a germenului) și serologic, prin cercetarea în dinamică a anticorpilor specifici – destul de puțin sensibilă. Se poate face și imunofluorescență directă pentru recunoașterea antigenelor bacteriene, pe frotiul de spută.

16.7.1. Diagnosticul diferențial

Poate ridica dificultăți în cazurile atipice și în afara unui context epidemic. Se vor mai avea în vedere:

– inhalarea de corpi străini, substanțe iritante (accidente ignorate de părinți în multe cazuri);

– traheobronșite virale, în special cu adenovirusuri la copii;

– tusea spastică;

– spasmul glotic prin hipocalcemie (la adulți);

– criza de astm bronșic alergic sau intricat;

– astmul cardiac nocturn la vârstele înaintate, (leziune cardiacă cunoscută cu hipertensiune pulmonară);

– infecții cu virusul sincțial respirator la sugari ș.a..

16.8. Tratament

Boala nu este cu spitalizare obligatorie, dar se vor interna toate cazurile severe sau complicate.

Măsurile terapeutice sunt complexe:

– igieno-dietetice (climatul de temperatură și umiditate rezonabile calmează accesele de tuse); în alimentație se va pune accent pe alimente rapid digerabile, care să nu stagneze în stomac, de mare valoare nutritivă, în mese mici și repetate. Se va asigura hidratarea corespunzătoare;

– simptomatice (sedative ușoare, antiemetice, antiinflamatorii);

– etiologice, șansele terapeutice fiind direct proporționale cu precocitatea tratamentului. Ori de câte ori este posibilă administrarea orală se va prefera **Eritromicina** în doze de 30 mg/kg (sirop sau comprimate) și ca alternativă **Amoxicilină, Ampicilină** sau **Cotrimoxazol** în doze uzuale. Durata tratamentului va fi de 10–14 zile. La copiii foarte mici sau cu intoleranță gastrică se va administra Ampicilină (50–100 mg/kg) sau Amoxicilină 30 mg/kg i.m).

Tratamentul tardiv, la mai mult de 14 zile de la intrarea în faza de stare, poate să nu aibă efect prompt, copilul fiind deja în faza de tuse neurogenă.

Complicațiile infecțioase necesită și asocierea altor antibiotice (aminoglicozide, sau cefalosporine de generația II sau III). Formele severe cu insuficiență respiratorie, ca și complicațiile nervoase, au indicație de corticoterapie asociată, gamaglobuline hiperimune specifice antipertussis, oxigen și chiar monitorizare într-un serviciu ATI.

16.9. Profilaxie

Izolarea bolnavului, la domiciliu sau în spital, este obligatorie pentru preîntâmpinarea contactelor cu persoane receptive. Se face dezinfecție continuă și aerisiri frecvente. Copilul poate fi scos din izolare după cca. 4–5 săptămâni de la intrarea în faza de stare, iar în cazurile tratate cu antibiotic la o săptămână de la începutul acesteia.

Profilaxia specifică începe la vârsta de 6 luni, prin vaccinarea DTP. Componenta *pertussis* conține un vaccin corpuscular (cu germeni omorâți) care are toate fracțiunile antigenice bacteriene. Este reactogen, putând da accidente mai ales la revaccinări. Eficiența este relativ slabă, între 70–80% și se pierde în timp (în cca. 20 de ani). Acest preparat a fost abandonat în multe țări avansate din punct de vedere economic, fie cu renunțare definitivă, fie cu înlocuirea lui cu noi preparate purificate, deja lansate în Japonia, SUA și în câteva țări europene (conțin fracțiuni antigenice din structura bacteriei cum ar fi aglutinogene de suprafață, toxine purificate, fracțiunea 69K a membranei externe ce asigură adezivitatea bacteriei etc.). Toate sunt mai puțin reactogene – deci mai bine tolerate și mult mai imunogene.

Schema de vaccinare de la noi din țară prevede vaccinarea cu DTP prin 3 inoculări la o lună interval, începând de la vârsta de 6 luni, cu 2 rapeluri – după 6 luni și după 18 luni de la aceasta.

Copiii nevaccinați vor fi protejați cu antibiotic (Eritromicină sau Ampicilină) timp de 5–7 zile, cu scoatarea obligatorie din focar (eventual și prin administrare de gamaglobulină hiperimună specifică antipertussis).

N.B. *Vaccinarea nu protejează și împotriva infecției cu Bordetella parapertussis.*

GRIPA (INFLUENZA)

17.1. Definiție

Boală infecțioasă și foarte contagioasă specific umană, dată de virusurile gripale și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă cu febră, alterarea importantă a stării generale și manifestări respiratorii neobligatorii, posibilitatea unor complicații sau forme clinice severe și imunitate specifică durabilă după boală.

17.2. Etiologie

Virusurile gripale, ARN, încadrate între ortomyxovirusuri. Cresc cu ușurință pe ou embrionat și culturi celulare. Se cunosc mai multe tipuri:

– A, A1 și A2 sunt cele mai patogene și responsabile de cele mai mari epidemii (și pandemii) de-alungul timpurilor;

– B (întâlnit în colectivități închise) mai slab patogen;

– C (în cazuri sporadice), cel mai puțin patogen.

Antigenitatea lor este diferită, deci nu imunizează reciproc.

17.3. Epidemiologie

Gripa evoluează epidemic și pandemic, dar și prin focare restrânse (B) sau cazuri sporadice (C). Deși imunitatea după boală este durabilă, frecvența cu care apar noi îmbolnăviri se datorează modificărilor din structura antigenică a virusurilor. În structura virusurilor gripale se află două proteine de suprafață cu mare putere antigenică **(hemaglutinina și neuraminidaza)** a căror așezare stereochimică este variabilă de la o epidemie la alta (schimbările survin sub presiunea anticorpilor din masa populației, dar și în anumite condiții ecologice – se pare că cele mai multe survin în intestinul rațelor în Extremul Orient) („antigenic drift").

O altă schimbare majoră poate apărea și în așezarea între ele a celor 8 fragmente de ARN din nucleu („antigenic shift"). Orice schimbare survenită în structura internă (ARN) sau externă (a așezării spațiale

a celor două antigene) face ca virusul gripal să apară ca nou, nerecunoscut de anticorpii din sânul populației, astfel că se crează condițiile unei noi evoluții epidemice. Cea mai mare variabilitate antigenică se întâlnește la tipurile A.

Rezervorul de infecție este strict uman prin bolnavii cu orice formă de infecție acută (chiar și nespecifică sau inaparentă în perioadele interepidemice). Nu există purtători cronici de virus.

Calea de transmitere este aerogenă. Bolnavii elimină virusul prin picături de salivă și secreții respiratorii (strănut, tuse); cazurile secundare apar și direct dar, foarte important, și indirect, virusul putând fi vehiculat la distanță prin obiecte sau praf aerosolic contaminate.

Receptivitatea este variabilă, în funcție de starea de imunitate reziduală.

Contagiozitatea este foarte mare, indicele fiind de aproape 100%.

Perioada de contagiozitate a unui bolnav începe cu 1–2 zile înaintea debutului și durează până în convalescență.

Poarta de intrare este respiratorie.

17.4. Tabloul clinic

Incubația este dintre cele mai scurte, de 1–3 zile.

Nu există invazie, boala debutând direct în faza de stare, brusc, prin febră, deseori fără frisoane, dar cu alterarea marcată a stării generale: (stare de rău, curbatură, cefalee „în cască" sau cu accent în regiunea ochilor (ca orbitalgii, dureri la mobilizarea globilor oculari) anorexie, degradarea gustului toate mâncărurile au gust „de cretă", chiar și apa devine rea la gust (pierderea poftei de fumat – la fumători, grețuri, vome și uneori diaree etc.). Intensitatea acestei stări a fost foarte plastic exprimată de celebrul romancier Bernard Shaw, care recunoștea într-o scrisoare „că are gripă și suferă atât de cumplit că îi vine să se sinucidă".

Această fază de stare durează 5–7 zile, cu febră în platou la 39–40 de grade și rezistentă la antitermicele uzuale.

Se pot asocia, de la început sau pe parcurs, semne de afectare respiratorie (tuse seacă, dispnee moderată sau mai intensă, mai rar junghi inspirator).

Convalescența urmează după scăderea în lisis a febrei și se caracterizează printr-o slăbiciune deosebită, fatigabilitate, sudorații la eforturi mici, uneori subfebrilitate, pe o durată de 7–10 zile. Este vorba și de o diminuare a capacității de apărare la infecții, fapt ce favorizează diverse suprainfecții bacteriene respiratorii.

17.4.1. Forme clinice

Merită semnalate formele clinice foarte severe ce pot apărea în faza de apogeu a unei epidemii cu virus A (prin creșterea virulenței virusului) sau pe teren imunodeprimat prin diverse boli cronice debilizante sau prin vârstă.

Virusurile gripale B și C dau forme medii și ușoare.

17.5. Complicații

Sunt frecvente în infecțiile cu virus A, rare în celelalte tipuri.

Au fost descrise mai multe tipuri patogenice:

– **complicații produse de însuși virusul gripal,** *la nivel respirator* (laringită acută obstruantă – crup, bronșiolită catarală, sau „catar sufocant", pneumonii interstițiale cu risc de afectare importantă a hematozei, pneumonii edematoase și edematos-hemoragice – forme de o gravitate deosebită, în mod obișnuit rapid letale), cardiovasculare (miocardită acută rareori clinic manifestă, pericardită seroasă, colaps circulator periferic) și nervoase (nevrite, poliradiculonevrite, mielite, encefalite – toate prin mecanism imun). Rar s-au mai descris rabdomioliza (la copii), afectări renale și hepatice;

– virusul este teratogen, gravidele infectate putând suferi avorturi spontane sau se poate ajunge la malformații fetale;

– complicații prin suprainfecții bacteriene, foarte frecvente și de mare gravitate la persoanele cu handicap imun sau de vârste extreme (sugari, bătrâni). Este interesant că, la toate marile pandemii, tabloul bacterian în suprainfecții a fost dominat de fiecare dată de alt germen (*Haemophilus influenzae* la sfârșitul secolului trecut, stafilococul patogen în anii '20 („gripa spaniolă"), pneumococul mai recent etc.

– alte complicații – anemie hemolitică la persoane cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, sindrom Reye la copiii tratați cu aspirină etc.

17.6. Diagnosticul pozitiv

Se pune cu ușurință în condiții de epidemie.

Interepidemic, boala dă forme total atipice (bronșite banale, afebrile sau infecții inaparente) care scapă diagnosticului clinic.

Diagnosticul se sprijină 90% pe datele clinice.

Laboratorul indică absența unui sindrom inflamator (leucopenie sau formulă normală) și VSH normal. Acestea au însă valoare mare în confirmarea unor suprainfecții bacteriene când se modifică semnificativ către leucocitoză cu neutrofilie și VSH accelerat. De obicei, nu este necesară confirmarea de laborator virusologic sau serologic (izolarea virusului pe ou embrionat din exsudatul faringian sau sângele bolnavului, titrarea în dinamică a anticorpilor hemaglutinoinhibanți, seroneutralizanți sau fixatori de complement) aceasta având doar rol de cercetare.

Autorii ruși recomandă *rinocitodiagnosticul* (Koleaditkaia) prin amprentarea unei lamele speciale de sticlă pe mucoasa nazală și cercetarea la microscop în imunofluorescență directă.

17.6.1. Diagnosticul diferențial

Se pune cu toate bolile acute febrile la debut, iar pentru formele atipice, cu toate infecțiile respiratorii ușoare sau medii.

17.7. Tratament

Încă nu există o terapie etiologică.

În formele tipice se vor lua următoarele măsuri:

– repaos la pat în condiții de izolare la domiciliu (se internează doar formele severe și complicate); se va asigura un microclimat cât mai puțin solicitant (temperatură și umiditate). Dieta va fi de tip hidrolactozaharat, ușoară, cu un accent deosebit pe hidratare (ceaiuri, supe) pentru a forța diaforeza (sudorațiile).

– simptomatic, se administrează antialgice, antiinflamatorii, mai rar antiemetice. Atrag atenția asupra faptului că ***febra este necesară vindecării rapide*** (este un mijloc de apărare, virusul nemultiplicându-se la temperaturi peste 39 de grade). *Febra se va combate doar în cazurile în care este un factor nociv suplimentar* (respectiv la copiii cu convulsii febrile și la bătrânii care suferă unele alterări ale senzoriului, până la comă în condiții febrile);

– terapie suportivă cu vitamine [illegible]rabil sub formă naturală de sucuri de fructe proaspete, citronade etc.), vitamina C (deși mult lăudată ca antigripală, nu are virtuți deosebite) și calciu (oral, sub formă de comprimate efervescente).

Formele severe se spitalizează, beneficiind de terapie complexă antiinflamatorie, oxigen, susținere cardiocirculatorie și chiar antibiotice pentru combaterea suprainfecțiilor bacteriene. Cu toate aceste măsuri, decesele sunt posibile în epidemi[illegible] mai ales în rândul pacienților cu bronhopatii cronice, cardiaci cro[illegible]ici, bătrâni.

17.8. Profilaxie

Prevenirea gripei este dificilă și a antrenat eforturi deosebite pe plan mondial. Sub egida OMS a luat ființă un sistem internațional *de supraveghere a gripei,* cu centre de lucru în toate țările. Acestea înregistrează virajul anticorpilor antigripali prin serograme periodice în populație (știind că apariția unor anticorpi recenți semnifică circulația latentă a virusurilor gripale) și prin izolări de virusuri în vederea surprinderii celui dominant în acel moment. Rostul acestor eforturi este *avertizarea lumii medicale asupra iminenței dezvoltării unei epidemii și înzestrarea imediată a laboratoarelor de referință cu tulpinile circulante pentru prepararea rapidă a vaccinurilor corespunzătoare.*

Există două tipuri mari de vaccinuri antigripale.

Tipul de **vaccin cu virus viu atenuat,** cu mare răspândire în fosta URSS, conține un singur virus și se administrează prin inhalare sau instilații nazale, cu imunizare *la poarta de intrare* – la mucoasa respiratorie. Are un cost mic și este indicat în prevenirea infecției la persoanele cu *risc infecțios major* (personal sanitar, din transporturi, elevi și studenți, soldați etc. care se expun zilnic în condiții de aglomerare).

Are eficiență relativă, doar asupra tipului cuprins în preparat, și o durată de câteva luni. Nu poate fi administrat gravidelor și persoanelor cu handicap imun mare.

Vaccinul cu virus omorât se adresează persoanelor *cu risc vital* în caz de infecție (bătrâni, bolnavi cronici, cu boli debilizante etc.), dar și celor din categoriile precedent enumerate. Are avantajul că în componența sa pot intra mai multe virusuri dominante în acel moment, imunitatea este prin anticorpi circulanți și are o durată mai mare (1–2 ani). Prețul de cost mai mare și reactogenitatea mai mare restrâng aria de distribuție. Poate fi administrat și gravidelor. Se administrează i.m. sau s.c. o singură dată.

Se lucrează la un vaccin recombinant care să cuprindă numai fracțiunile antigenice de suprafață (hemaglutinina și neuramidinaza), în speranța unei variabilități mult mai reduse de la o epidemie la alta, cu imunitate durabilă.

Chimioprofilaxia este posibilă dar costisitoare și ca atare puțin folosită. Se face cu Amantadină sau Rimantadină în administrare orală zilnică, pe toată durata de risc de infecție (a epidemiei), în doze de 100–200 mg/zi. Acestea inhibă replicarea virusului imediat după penetrarea sa în celulă, stopând infecția. Pot da efecte adverse la renalii cronici cu insuficiențe excretorii și risc de acumulare.

În epidemii se asociază și măsuri nespecifice: evitarea aglomerațiilor (se închid școlile, sălile de spectacole, se restrâng accesibilitățile la expuneri etc.), măsuri de igienă personală riguroase, interzicerea circulației libere a bolnavilor, încurajarea izolărilor la domiciliu pentru a evita apariția complicațiilor etc.

Capitolul 18

PNEUMONIILE INFECȚIOASE

18.1. Definiție

Sunt procese inflamatorii acute, produse de diverși agenți infecțioși ce interesează anumite porțiuni din plămâni (segmente, lobuli, lobi), cu manifestări caracteristice locale și generale.

18.2. Etiologie

Pneumoniile pot fi primare și secundare (în cazul propagării la plămân a unor infecții ce interesează primar alte organe – cazul metastazelor septicemice). Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt cuprinși în **tabelul nr. 18**, dar prevalența lor diferă cu vârsta, cu sezonul, cu condițiile locale epidemice etc.

Tabelul nr. 18 – Principalii agenți patogeni ai pneumoniilor acute infecțioase

Germeni	
Frecvent implicați	**Rari**
BACTERII	
Pneumococi	Branhamella catarrhalis
Stafilococi patogeni	Alte specii de proteus
Klebsiella	
Haemophilus influenzae	Enterococi
Escherichia Coli	*Acynetobacter*
Proteus mirabilis	*Actinomicete*
Enterobacter	*Salmonelle*
Piocianic	*Streptococi piogeni*
Legionella pneumofila	*Yersinia pestis*
Coci anaerobi	Mycobacterii
Atipice i. celulare	
Bacteroides melaninogenicus	
Fusobacterium	
Mycobacteria TBC	
VIRUSURI	
Sincțial respirator	Adenovirusuri (tip 1, 2, 3, 5)
Virusuri paragripale	Enterovirusuri
Virusuri gripale A, B și C	Virusul rujeolic
Adenovirusuri (tip 4, 7)	Virusul varicelozosterian
	Virusul herpes simplex
	Virusul citomegalic

Germeni	
Frecvent implicați	**Rari**
INFRABACTERII INTRACELULARE	
Mycoplasma pneumoniae	
Chlamydia psittaci	
Chlamydia pneumoniae (TWAR)	
Coxiella burnetti	
FUNGI	
Candida sp	*Criptococcus.*
Aspergillus	*Histoplasma*
Pneumocystis carinii	
METAZOARE	
Ascaris lumbricoides (infiltrat Loffler)	
Strongiloides stercoralis	

Se remarcă concomitent o modificare în spectrul etiologic mai ales sub presiunea tratamentelor antibiotice, mulți agenți patogeni altădată frecvenți fiind azi mult mai rar implicați. Astfel trebuie înțeleasă „ieșirea la rampă" a bacililor Gram negativi, a germenilor condiționat patogeni (bacterii în special, dar și fungi și mycobacterii, ca și a acelor agenți patogeni din ce în ce mai rezistenți la tratamentul antibiotic (stafilococi de spital, *Proteus, Piocianic, Serratia* etc.). Factorii favorizanți care conduc la scăderea de durată a capacității de apărare a organismului – cel mai des prin boli cronice consumptive sau debilizante (neoplazii, diabet zaharat etc.), limfopatii maligne, insuficiențe cronice ale unor sisteme vitale (renală, hepatică, cardiacă sau respiratorie) sau prin factori locali (bronșiectazii, bronhopatii cronice, tabagism) și, deosebit de important, prin abuzuri de toxice (alcoolism, droguri) sau iatrogene (terapii imunosupresoare) – explică reușita acestor germeni cu patogenitate scăzută de a produce infecția sau chiar de a evolua în forme de mare gravitate sau cu mari dificultăți terapeutice.

18.3. Clasificarea pneumoniilor

Aceasta se sprijină cel mai mult pe aspectul histopatologic (pneumonii interstițiale, mixte sau alveolare) și radiologic (ce se suprapune în mare cu categoriile histopatologice). Pentru uzul clinico-radiologic se mai folosesc unii termeni descriptivi ca: pneumonii lobare (segmentare), bronhopneumonii, pneumonii în focare confluente sau pseudolobare, scizurite sau periscizurite etc.

Conceptul de „pneumonie mixtă" are mai multe sensuri: histopatologic, asociază leziuni exsudative alveolare și infiltrate difuze interstițiale în același segment; radiologic, cumulează focare cu opacități de intensitate costală (alveolare) cu infiltrat difuz peribronhovascular, iar etiopatogenic corespunde fie unei etiologii duble (inițial virală și suprainfecție secundară), fie unor infrabacterii intracelulare. Aceasta justifică tentativele terapeutice cu antibiotice în pneumoniile mixte.

18.4. Tabloul clinic

Unele dintre pneumonii au evoluții autolimitante (cele produse de pneumococi, virusuri etc.) cu recunoașterea fazelor de incubație, invazie, fază de stare, defervescență și convalescență. Majoritatea sunt însă mai greu de recunoscut, ceea ce face să se vorbească mai simplu de:

– debut;
– evoluție în faza de stare;
– convalescență.

Cel mai frecvent debutul este brusc sau rapid progresiv, cu fenomene generale (febră, stare de rău etc.) și respiratorii (variabile): tuse, junghi inspirator, dispnee etc. Acest tablou sugerează pneumoniile bacteriene, frecvent pneumococice. Uneori predomină manifestările respiratorii, „duse pe picioare" o perioadă, evoluția semnelor generale fiind atenuată inițial, cu agravare după un interval de mai multe zile (cazul pneumoniilor mixte, agravarea corespunzând grefei bacteriene). În sfârșit, există și pneumonii manifestate doar prin semne generale discrete, nespecifice (stare de rău, stare subfebrilă, astenie, sudorații, inapetență), cu sau fără tuse necaracteristică și „mute" la examenul obiectiv (pneumonii interstițiale, de etiologie virală).

Faza de stare variază cu etiologia, atât ca manifestări, cât și ca durată. Cu excepția pneumoniei francă lobară, dată de pneumococ, celelalte forme clinice ale acestuia, ca și celelalte tipuri etiologice, nu au o evoluție autolimitantă evidentă, putând să treneze, să ducă la supurații sau alte complicații în absența tratamentului adecvat. Gravitatea, inclusiv riscul letal, sunt determinate atât de germen (cu deosebire bacilii Gram negativi, mai ales *Klebsiella*, prin riscul de a dezvolta șoc endotoxic, și stafilococul patogen), cât mai ales de teren și de capacitatea de apărare. Cei mai afectați, cu excepția celor tarați sau cu boli debilizante, sunt pacienții cu etilism cronic.

18.5. Diagnostic

Pneumoniile primare se bucură de un diagnostic relativ facil. Acesta parcurge două etape importante:

– diagnosticul de boală (inclusiv localizare, întindere, tipul clinic);
– diagnosticul etiologic.

Cele două componente se întrepătrund și, în mare măsură, sunt interdependente.

Diagnosticul se sprijină pe datele clinice cunoscute, la care se adaugă investigația de laborator (hematologic și bacteriologic) și radiologică. Importanța fiecărei etape poate varia de la caz la caz. Astfel, privitor la datele clinice precizăm:

– evoluția cu afectare inițială mai mică a stării generale și fenomene respiratorii trenante sugerează o pneumonie interstițială – virală sau cu infrabacterii intracelulare;

– evoluția în doi timpi, cu agravare bruscă, sugerează o pneumonie mixtă prin suprainfecție bacteriană secundară;

– debutul brutal, zgomotos, cu febră, junghi inspirator, eventual și herpes labial satelit, sugerează o pneumonie francă lobară pneumococică;

– instalarea unui tablou pneumonic la un tușitor cronic sugerează posibilitatea existenței unor bacili Gram negativi (din flora persistentă în leziunile inflamatorii cronice bronșice);

– la examenul obiectiv, faciesul pletoric sugerează o etiologie pneumococică, în timp ce un facies palid s-ar putea explica prin anemie hemolitică în cursul unei infecții cu *Mycoplasma pneumoniae* (prin aglutinine la rece și hemoliză secundară);

– discordanța dintre semnele stetacustice sărace și tabloul clinico-radiologic caracterizează pneumoniile atipice (virale sau cu infrabacterii intracelulare);

– examenul de spută oferă informații puține. Sputa hemoptoică sugerează o pneumonie pneumococică, iar sputa mucopurulentă abundentă – o pneumonie pe fond bronșiectatic, cu alți germeni (chiar și asociați);

– halena bolnavului poate fi greu mirositoare (cazul infecției cu bacili Gram negativi aerobi) sau ușor aromată (în infecțiile cu anaerobi);

– o pneumonie la un pacient imundeprimat cunoscut poate avea orice etiologie, bacteriană, virală, fungică sau cu protozoare;

– asocierea unui eritem nodos sugerează etiologia mycoplasmatică.

18.5.1. Investigația de laborator

Cu privire la investigația de laborator, observăm:

– pneumoniile bacteriene evoluează frecvent cu leucocitoză și neutrofilie. Este posibil să existe și leucopenie cu neutropenie, în cazul bacililor Gram negativi, dar și acestea se însoțesc de VSH accelerat; pneumoniile virale, chlamidiene și cu *Coxiella burneti* evoluează obișnuit cu leucopenie și neutropenie, dar *VSH-ul* este normal. Pneumonia cu mycoplasme poate evolua după model bacterian;

– examenul bacteriologic al sputei trebuie să elimine posibilele confuzii etiologice cu flora normală a gurii. Se cer câteva condiții:

– să conțină leucocite și – după unii autori – celule alveolare, pentru a o diferenția de salivă;

– să prezinte o floră dominantă cantitativ (peste 1 milion corpi bacterieni/ml sau apreciată peste 60–70% pe frotiu).

Chiar și în aceste condiții persistă factori de eroare, astfel că se recomandă recoltarea din bronhie (ca atare sau după lavaj) cu ajutorul bronhoscopului.

– mult mai rar, în cazuri bine justificate, se efectuează culturi din aspiratul prin puncție pleurală sau chiar pulmonară;

– hemoculturile pot fi pozitive în unele cazuri. Atenție la factorul de eroare prin suprainfecție cu germeni de pe piele (sau din laborator prin manipulări necorespunzătoare).

Investigația radiologică poate sugera unele etiologii particulare (cazul bronhopneumoniilor stafilococice care evoluează cu focare necrotice pneumatizate și cu reacție pleurală precoce sau al bacililor Gram negativi care dezvoltă bloc masiv pneumonic pseudolobar, cu clarificări inegale pe parcursul evoluției sub tratament).

Pneumoniile secundare vor fi tratate la capitolul de septicemii.

18.6. Tratament

Terapia trebuie individualizată pentru fiecare caz în funcție de etiologia probabilă, vârstă, afecțiuni asociate, vechimea îmbolnăvirii etc.

Tratamentul va combina măsuri etiologice, patogenice, simptomatice și igienodietetice. Cazurile severe, cu insuficiență cardiorespiratorie sau stare generală critică, se spitalizează.

18.6.1. Terapia etiologică

Reprezintă mai mult de ¾ din cheia succesului și în același timp este una dintre problemele tributare în cea mai mare măsură „inspirației" sau „flerului" medicului curant, în funcție de experiența sa clinică.

Este bine de precizat că nu poate fi vorba de recomandări rigide.

Alegerea celui mai indicat preparat trebuie să plece de la câteva elemente orientative:

– în primul rând, trebuie să existe convingerea că în cazul respectiv este vorba de *o pneumonie bacteriană sau mixtă*, cu șanse de a fi corect tratată cu antibiotice. În cazul pneumoniilor virale, acest tratament nu este indicat;

– în cazul pneumoniilor se aplică cel mai bine clasica recomandare că „ori de câte ori avem de-a face cu o boală cu etiologie variabilă necunoscută, să se recurgă cu precădere la o terapie antibacteriană asociată sau la un preparat cu spectru larg";

– trebuie să se țină cont de particularitățile de vârstă, situație fiziologică (sarcină) și boli asociate, care pot impune anumite *contraindicații formale* împotriva folosirii unui anume antibiotic.

– în același timp, alegerea va mai avea în vedere:

– contextul epidemiologic;

– particularitățile clinice și radiologice care pot orienta asupra unei anumite etiologii;

– calitățile intrinseci ale antibioticului (vor fi preferate preparatele bactericide și cu o bună sau foarte bună penetrare în parenchimul pulmonar);

– numai în conformitate cu criteriile orientative descrise se va decide asupra unei terapii „de primă intenție" (impropriu numită și „empirică"). *Această primă schemă se va putea corecta în funcție de eficiența clinică și radiologică și, mai ales, în cazul precizării ulterioare a etiologiei și sensibilității germenului în cauză.*

Câteva din schemele orientative sunt prezentate în **tabelul nr. 19**.

Tabelul nr. 19 – Antibiotice recomandate în diverse pneumonii infecțioase acute

Germenul presupus	Vârsta pacientului	Antibioticul	Durata terapiei	Calea
Necunoscut	Sugari și copii < 5 ani	Augmentin	8–10 zile	i.m. sau p.o.
		Cefalosporină	idem	idem
		Eritromicină	idem	p.o.
	Copii mari	Amoxicilină	7–10 zile	p.o.
		Eritromicină		p.o.
		Cefalosporină II		p.o. sau i.m.
	Adulți	Tetracicline	7–14 zile	p.o.
		Eritromicină	7–10 zile	idem
		Augmentin	10–14 zile	p.o. sau i.m.
		Penic și Genta	10–14 zile	i.m.
		Ampi și Genta	idem	i.m.
	Bătrâni	Augmentin	14 sau >	i.m.
		Ampi și Genta	idem	idem
		Cefalosop. II sau III	idem	idem
Pneumococ	Sugari și copii mici	Penicilină	8–10 zile	i.m.
		Amoxicilină	idem	p.o. sau i.m.
		Eritromicină	idem	p.o.
	Copii mari	Penicilină	idem	i.m.
		Eritromicină	idem	p.o.
	Adulți	Penicilină	idem	i.m.
		Eritromicină	idem	p.o.
		Tetracicline	idem	p.o.
	Bătrâni	Penic și Genta	idem	i.m.
		Augmentin	idem	i.m.
Bacili Gram neg.	toate	Augmentin și Genta	10–14 zile	i.m.
		Cefalosp. II sau III	idem	p.o. sau i.m.
	Adulți	sau Cloramfenicol	idem	p.o.
		sau Ciprofloxacină	idem	p.o.
Floră asociată	toate	Augmentin și Genta	14–21 zile	i.m.
		Cefalosp. II sau III	idem	p.o. sau i.m.
		Ciprofloxacină	idem	p.o. sau i.m.
Pneumonie mixtă	copii < 8 ani	Eritromicină	8–10 zile	p.o.
		Cloramfenicol	idem	p.o.
	Tineri și adulți	idem	idem	idem
		sau Tetracicline	idem	idem
	Bătrâni	Cloramfenicol	10–14	idem
		Ciprofloxacină	idem	idem

N. B.: *dozele necesare se înscriu, în funcție de gravitate, de la nivelul minim necesar, în cazurile ușoare, la doze de 2–4* ori mai mari în cazurile severe, în special la copii.

Cazurile de pneumonii, chiar „comunitare" (contractate în afara spitalelor) pe teren imun deprimat (care survin la pacienți etilici înveterați, sub terapie imunosupresoare sau suferinzi de boli ce afectează într-o măsură importantă capacitatea de apărare) obligă la scheme asociate și cu administrare parenterală.

Cazurile de pneumonie apărute la pacienți spitalizați pentru diverse afecțiuni (pneumonii nosocomiale), ridicând ipoteza unei flore de spital multirezistente la antibioticele curente, obligă de asemenea la alegerea unor formule terapeutice de rezervă, bactericide și în asociere.

Momentul începerii terapiei antibiotice este **imediat ce se pune diagnosticul de pneumonie,** chiar în situația de îndrumare către spital, cu notificarea pe biletul de trimitere a preparatului, dozei și momentului administrării.

Durata terapiei trebuie adaptată evoluției fiecărui caz. Pentru aprecierea eficienței și duratei necesare de tratament, se vor avea în vedere:

1. **criteriile de eficiență, clinice și de laborator** (evoluția radiologică fiind întârziată nu servește acestui scop).

Este vorba în primul rând de intrarea în afebrilitate, ameliorarea stării generale, remisiunea chiar parțială a semnelor și simptomelor respiratorii (în primul rând polipneea și cianoza, apoi junghiul și ultima, tusea). De importanță clinică semnificativă este ameliorarea aspectului și volumului sputei.

Dacă aceste criterii sunt prezente în primele 3 zile, se va continua cu preparatul ales. Dacă ameliorarea întârzie (sau se agravează) trebuie aleasă o alternativă terapeutică.

2. laboratorul poate contribui:

– orientativ, prin ameliorarea constantelor biologice (presiunea parțială a gazelor, oximetria, acidoza metabolică sau respiratorie, sindromul inflamator);

– decisiv, prin izolarea germenului în cauză (din spută, aspirat bronșic, lichid pleural, hemocultură) și testarea sensibilității in vitro.

În cazul pneumoniilor nu se recurge în mod obișnuit la testarea nivelului seric al eficienței inhibitorii sau bactericide.

Antibioticele pot fi oprite după aproximativ 3–5 zile de la atingerea parametrilor clinici normali. Pentru încă 3–5 zile pacientul trebuie să rămână în supraveghere clinică atentă și control radiologic.

18.6.2. Tratamentul patogenic

Acesta poate să nu fie necesar în cazurile ușoare, *dar se impune ca o necesitate absolută în cazurile severe cu decompensare cardiorespiratorie.*

Fără a putea epuiza lista situațiilor care impun astfel de măsuri de corectare, amintim:

– corectarea hipoxiei secundare tulburărilor de hematoză, prin oxigenoterapie;

– susținerea cordului în cazuri de bloc pneumonic masiv, de bronhopneumonie edematoasă sau la pacienți cu tare cardiovasculare. Vechii clinicieni obișnuiau deseori să amintească: „boala este la plămâni dar pericolul este la cord".

– diminuarea componentei edematoase inflamatorii prin corticoterapie;

– corectarea echilibrului acido-bazic;
– diminuarea sindromului inflamator prin terapie medie (AINS) sau forte – prin corticoterapie;
– măsuri energice de deșocare în cazurile ce evoluează cu șoc endotoxinic (pneumonii cu *Klebsiella* sau cu alți bacili Gram negativi).

Locul măsurilor patogenice este și mai important în pneumoniile virale (gripale de ex.) în care antibioticele nu pot rezolva procesul infecțios.

18.6.3. Terapia simptomatică este binevenită pentru ușurarea suferințelor pacientului.

Se obișnuiește sedarea tusei, fludificarea secrețiilor mucoase, combaterea hipertermiei, a junghiului inspirator etc. Atenție la restricțiile cunoscute în cazul copiilor sub 3 ani, la care sunt contraindicate toate preparatele inhibitoare centrale, pentru riscul depresiei centrului respirator.

18.6.4. Măsurile igieno-dietetice completează arsenalul terapeutic prin:
– repaos la pat în condiții de izolare – spre a feri pacientul de riscul unor suprainfecții;
– condiții ambientale de liniște, temperatură constantă (dar cu aerisiri frecvente) și umiditate în jurul a 75–80%, bine tolerată de mucoasa respiratorie inflamată;
– alimentație adecvată toleranței digestive, pierderilor de lichide și consumului caloric prin hipertermie; se va pune accentul pe lichide îndulcite cu zahăr, alimente ușoare (cu digestie și absorbție rapide), cu mese mici și repetate.

18.7. Profilaxia

Cu excepția pneumococului (germen transmisibil în colectivități închise mai ales de copii), de obicei nu intră în discuție măsuri de izolare a cazului în sens strict epidemiologic (izolarea recomandată mai devreme urmărește doar protecția bolnavului însuși).

Măsurile nespecifice țin de regulile bine cunoscute de igienă și comportament în condiții de risc (evitarea expunerilor neprotejate la frig și ploi, a eforturilor în condiții de frig etc.) De mare importanță se dovedește ***tratarea cu toată considerația a stărilor incipiente inflamatorii respiratorii,*** cele mai multe cazuri fiind consecutive unei atitudini de neglijare a măsurilor corespunzătoare de la început.

Nu împărtășim opinia unor colegi, în special pediatri, de a institui un tratament cu antibiotice de la primele semne ale unei viroze respiratorii, pentru a preîntâmpina o suprainfecție bacteriană. Se uită astfel că *nici un antibiotic nu este infailibil și crează riscul suplimentar al selecției de germeni la terapia uzuală, cu probleme ulterioare infinit mai mari.*

Partea a III-a

Boli infecțioase cu poartă de intrare digestivă

Capitolul 19

BAZELE FIZIOPATOLOGICE

Organismul uman este expus la aceste infecții la fel de mult ca și în cazul infecțiilor respiratorii, din motive ușor de înțeles.

Suprafața considerabilă a mucoasei tubului digestiv reprezintă o arie de contact cu foarte mare risc de infecție, știind că la acest nivel cea mai mare parte are o structură elementară, constând într-un epiteliu cu un singur strat celular și o membrană bazală.

În al doilea rând, omul ingeră odată cu alimentele cantități uriașe de germeni patogeni și nepatogeni, cu risc de colonizare, de aderență sau de penetrare la acest nivel.

Este un miracol că în aceste condiții există nu numai un echilibru funcțional compatibil cu starea de sănătate, dar și că, în pofida riscurilor mereu noi, ponderea reală a infecțiilor digestive pentru fiecare persoană, de-a lungul întregii vieți, este aproape nesemnificativă.

În planul populației însă, ponderea cazurilor de boală este uriașă. Datele raportate de OMS apreciau la un moment dat că se înregistrează zilnic peste 400 de milioane de cazuri noi de îmbolnăviri de boli diareice acute, volumul pierderilor de lichide de la acestea măsurând într-o singură zi cât debitul pe un minut al cascadei Victoria (2.400 – 3.600 m^3).

Prevalența este inegală, atât ca reprezentare geografică, cât, mai ales, ca nivel socio-economic. Dacă pentru țările bogate, aparținând geografic zonelor cu climat temperat, aceste îmbolnăviri se situează pe locul 2 în statistica națională a cazurilor de boală, în țările sărace, ce cumulează și condiții climaterice mai vitrege (zone tropicale și subtropicale), precum și demografice și de sanitație nefavorabile (absența de multe ori totală a unor surse de apă potabilă, a sistemelor de canalizare etc.), bolile diareice ocupă primul loc, la mare distanță de celelalte.

Această morbiditate neobișnuit de bogată are și alte explicații. Pe lângă factorii deja amintiți, a mai fost acuzată și multitudinea neobișnuită a agenților patogeni și a condițiilor favorabile persistenței acestora, precum și a deficiențelor cunoscute în diagnosticul și tratarea promptă a cazurilor inaparente, incipiente și ușoare, care rămân un permanent rezervor de infecție insuficient controlat de sistemele de combatere.

Se apreciază că peste 30% din cazurile de infecție digestivă rămân nediagnosticate. Formele inaparente constituie rezervorul epidemogen cel mai important („dușmanul din umbră").

Letalitatea prin boli digestive este impresionantă în țările lumii a III-a.

Pentru copiii de vârstă sub 6 ani letalitatea globală se situează între 1 și 4%,cel mai mult fiind afectate țările sărace din Africa și Asia.

Această realitate explică preocupările și eforturile întreprinse pe plan mondial și în particular în aceste zone, în direcția unui control mai eficient. La nivel OMS a fost elaborat un program complex de combatere ce se sprijină pe planurile naționale; se prevăd reglementări stricte în direcția măsurilor concrete de profilaxie, diagnostic și tratament, măsuri de rutină continue și măsuri de criză, în condiții speciale de calamitate (războaie, dezastre naționale etc.).

19.1. NOȚIUNI DE ANATOMIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Din punct de vedere anatomic, mucoasa digestivă are structuri diferențiate după etajul în cauză. Mucoasele gurii (linguală, vestibulară, palatală) și faringiană au structură epitelială pluristratificată, continuându-se și la nivel esofagian.

De la nivelul stomacului în continuare, până la nivelul rectului, mucoasa este un epiteliu monostratificat cubic, cu celule diferențiate funcțional. Mucoasa rectală și a inelului anal redevine pluristratificată.

Această structură corespunde perfect funcțiilor de transport (faringe și esofag la un capăt, rect și inel anal la capătul opus) de digestie și resorbție în restul canalului alimentar.

Boala diareică este expresia unor dereglări majore a mecanismelor de secreție, absorbție și transport al lichidelor din tubul digestiv.

19.1.1. Mecanismele de transport transmembranar ale apei și electroliților

stau la baza mecanismelor fiziologice de secreție și absorbție de la nivelul tubului digestiv.

Este cunoscut faptul că în structura mucoasei digestive există structuri și celule cu rol diferențiat, bine precizat la ora actuală. Cele mai multe celule fac oficiul de transport al apei și nutrienților. Deși mecanismul este universal, în etajele superioare (stomac, duoden și jejun) predomină procesele de secreție, în timp ce în segmentele finale (ileon și mai ales colon) predomină resorbția de apă.

Apa circulă pasiv, urmând osmotic mișcarea ionilor și a altor molecule rezultate prin digestie.

Mecanismele ce dirijează și controlează mișcarea ionilor sunt schematizate în **figura nr. 12**.

Celula intestinală este înzestrată la polul bazal cu mecanisme enzimatice diferențiate, cunoscute sub denumirile funcționale de:

– *pompa cuplată de Natriu/Kaliu.* Este vorba de un sistem enzimatic ce asigură pătrunderea în celulă a ionilor de K în schimbul celor de Na, schimb continuu, întreținut de un consum considerabil de energie asigurat de desfacerea unei molecule de ATP;

– *canalul de Na-K-Cl.* Acest sistem enzimatic asigură penetrarea în celulă a unui cuplu de ioni pozitivi (Na și K) în echilibru electric cu 2 ioni de Cl negativi;

– *canalul selectiv de K* – prin care excesul celular de K, penetrat prin cele două mecanisme precedente, este recuperat de organism și se reîntoarce în sânge.

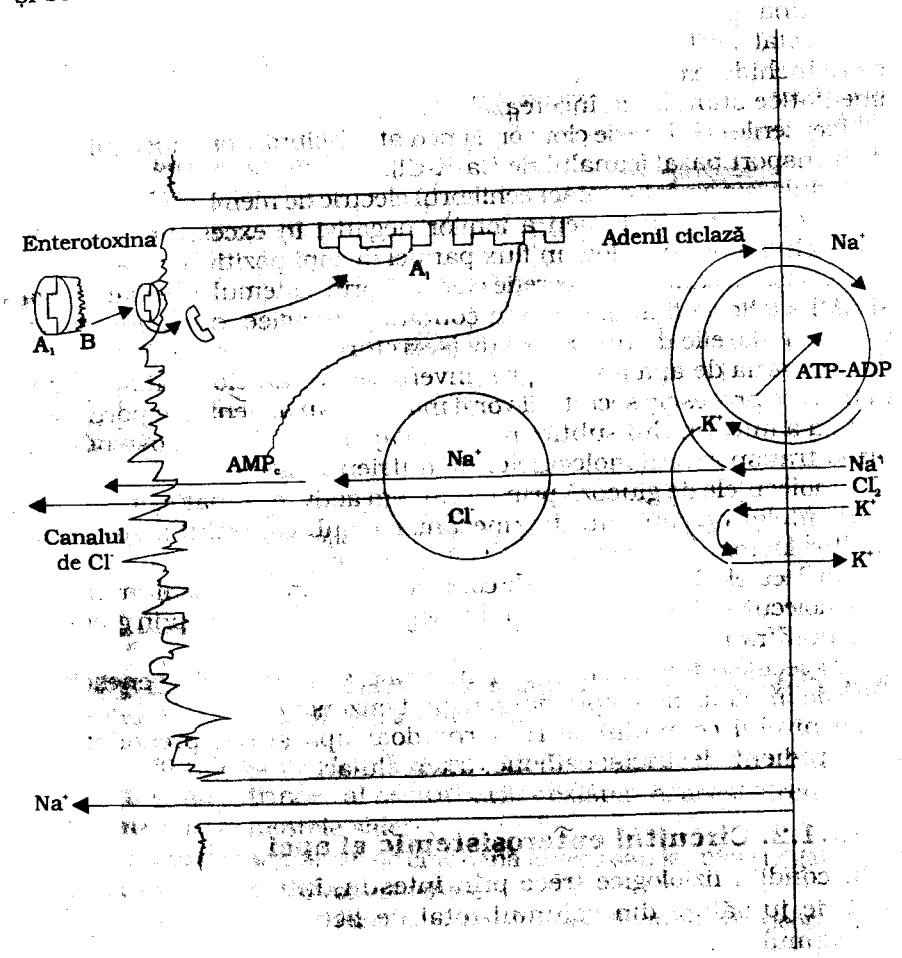


Fig. nr. 12 – Mecanismele de transport ionic în celula intestinală

În ciuda aparențelor, celula nu va înmagazina permanent nici Na și nici Cl.

Natriul se va reîntoarce în sânge prin polul bazal (prin pompa cuplată de Na și K deja prezentată), în timp ce ionii de Cl vor părăsi celula pe la nivelul polului intestinal al acesteia, unde există *canalul selectiv de clor.*

Toate celulele secretorii eliberează ioni de clor și secundar apă, ca suport pentru secrețiile digestive (alcaline prin excelență), pe la nivelul canalului de clor.

În mod fiziologic deschiderea acestui canal este reglată de sistemul *adenilatciclază și AMP ciclic* (respectiv guanilatciclază și GMP ciclic). Adenilat ciclaza tapetează fața internă a membranei celulare pe toate părțile, cu excepția polului bazal. Sub acțiunea hormonilor digestivi (secretina, gastrina) și a stimulilor nervoși corespunzători, ea intră în activitate, eliberând AMP ciclic, care va deschide imediat canalul de clor. Închiderea acestui canal este dependentă de același sistem, imediat ce stimularea încetează.

Pierderile celulare de clor vor fi imediat echilibrate prin mecanismele de transport bazal (canalul de Na-K-Cl).

Celula își va păstra intact echilibrul electric de membrană, deoarece odată cu ieșirea în lumen a ionilor negativi în exces, prin spațiile intercelulare va avea loc un flux paralel de ioni pozitivi de Na.

Același mecanism de secreție clor-apă prin sistemul adenilatciclază și AMP ciclic va fi implicat și în condiții patologice, după cum se va vedea în diareile de tip exsudativ (secretor).

Resorbția de apă are loc prin inversarea volumelor transportate. În timp ce procesele secretorii vor fi minime sau absente, în porțiunea distală a intestinului subțire resorbția apei se va face tot osmotic, în urma transportului moleculelor de nutrienți ingerați:

– moleculele de glucoză prin mecanism activ, enzimatic, împotriva gradientelor de concentrație, mecanisme sub controlul insulinei și al altor factori de reglare;

– moleculele de acizi grași și de colesterol, tot prin mecanism enzimatic;

– moleculele de acizi biliari, urobilinogen, uree și altele – prin gradient de concentrație;

– moleculele de vitamine, săruri minerale, aminoacizi etc. beneficiază toate de mecanisme proprii de transport enzimatic.

La nivelul colonului se resoarbe doar apă și Na, predominant prin gradient electric și osmotic, intercelular.

19.1.2. Circuitul enterosistemic al apei

În condiții fiziologice trece prin intestin, într-o singură zi, mai mult de jumătate din volumul total de lichide extracelulare ale organismului. Acest flux intestinal este asigurat de:

– apa de aport alimentar (1–2 litri pe zi);

– secrețiile digestive – începând din gură cu secreția salivară, în stomac prin secreția acidopeptică, în duoden prin sucurile pancreaticoduodenale

și afluxul biliar și apoi, pe toată întinderea jejun-ileonului, prin secreția de fermenți intestinali. Secrețiile acestea sunt reglate nervos și humoral, putând măsura peste 10 litri de apă în 24 de ore.

Imensa majoritate a acestor lichide se va reîntoarce în organism grație mecanismelor de resorbție, aceasta începând – pentru anumite substanțe, chiar din gură și stomac, dar semnificativ din duoden și jejun, scăzând apoi în ileon și sfârșind la nivelul colonului. În final, bolul fecal mai conține doar 200–300 ml de apă.

Restul pierderilor lichidiene sunt extradigestive, servind în principal mecanismelor de termoreglare (perspirație și sudorație), prin aparatul respirator și urinar. Totalul acestor pierderi va echilibra astfel aportul alimentar de lichide în 24 de ore.

Fig. nr. 13 schițează acest circuit intestinal.

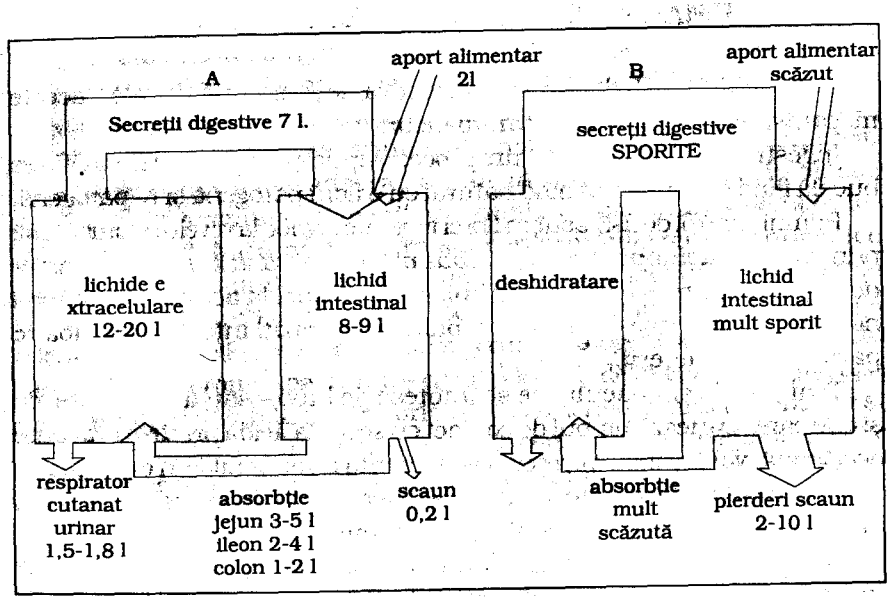


Fig. nr. 13 – Circuitul enterosistemic al apei, normal (A) și în condiții patologice de boală diareică acută (B)

În condiții patologice (**Fig. nr. 13–B**), indiferent de natura și de mecanismul intrinsec al perturbărilor existente, acest circuit suferă în toate componentele sale:

– aportul alimentar scade chir până la zero sau la valori negative (prin inapetență, grețuri și vomismente);

– volumul secrețiilor digestive este mult sporit, dublând uneori volumul normal;

– volumul apei resorbite scade semnificativ, cel mai des prin perturbarea mecanismelor moleculare de transport și prin accelerarea tranzitului intestinal;

– volumul pierderilor digestive prin scaun și vomismente sporește considerabil, putând ajunge la zeci de liri de apă în 24 de ore (cazul holerei);

– se poate adăuga (neobligatoriu) și o creștere a piederilor extradigestive, prin hipertermie și polipnee.

Se ajunge la starea de **deshidratare**, la început extracelulară, dar urmată la scurt timp și de o deshidratare celulară, cu mult mai gravă și mai greu de tratat. Cei mai afectați în condiții de deshidratare sunt copiii și bătrânii. Prin ea însăși, deshidratarea se va constitui factor patogen secundar dintre cele mai redutabile.

19.2. MIJLOACELE DE APĂRARE ALE ORGANISMULUI UMAN CONTRA INFECȚIEI DIGESTIVE

Cunoscute și sub denumirea sugestivă de „bariere naturale", aceste mecanisme sunt comune și animalelor.

Ingestia alimentelor este un proces septic prin definiție, cavitatea bucală fiind colonizată în mod natural cu o floră patogenă și nepatogenă.

Primul control decisiv asupra florei ingerate are loc la nivelul stomacului, prin ***secreția acidopeptică*** *care scade pH-ul local până la 1,5 în perioadele de digestie gastrică.* Nu toți germenii sunt distruși la acest nivel. În mod normal supraviețuiesc virusurile, ouăle de paraziți intestinali și doar o parte dintre bacterii.

Toate bolile stomacului ce se întotesc de hipo – sau anaciditate, ca și cele care scurtează timpul de contact cu secreția acidă printr-o evacuare accelerată, vor favoriza trecerea nestingherită a germenilor în continuare, la nivel intestinal (gastrite, boală ulceroasă, neoplasme gastice, rezecții antrale cu sau fără gastroenteroanastomoze, reflux biliar etc.).

Chilul intestinal este în mod natural lipsit de germeni patogeni. Germenii ingerați pot dezvolta infecții digestive doar dacă reușesc să depășească și alte capacități de apărare locală:

Motilitatea intestinală intervine în evacuarea conținutului infectat, atât prin accelerarea peristaltismului și deci, a tranzitului intestinal, cât și prin undele antiperistaltice și reflexul de vomă. Prin acestea, de foarte multe ori, debarasarea de conținutul infectat rezolvă spontan cazurile ușoare de enterocolite și toxiinfecții alimentare (acest fapt a fost speculat și de medicina tradițională, clasică, prin recomandarea de vomitive și/sau purgative în tratamentul infecțiilor intestinale).

Stratul de mucus secretat la nivelul mucoasei gastrice și intestinale de către celulele mucipare conferă o protecție suplimentară, prin interpunerea între receptorii de membrană bacterieni și receptorii

corespunzători celulari, fapt ce va împiedica sau va restrânge amploarea adeziunii germenilor la mucoasă (etapă esențială în colonizarea și multiplicarea germenilor).

Flora bacteriană saprofită are de asemenea un rol de menținere a unui echilibru în colonizarea germenilor patogeni, în sensul unei reale competiții (la receptorii celulari, la materialul nutritiv), și chiar printr-o intoleranță reciprocă, unii germeni saprofiți eliminând în mediu produse de secreție ce inhibă dezvoltarea unor germeni patogeni).

Există unele celule specializate pentru resorbția de germeni din intestin ***(celule M)*** datorită prezenței receptorilor necesari adeziunii. Procesul de „internalizare" (de penetrare intracelulară a germenilor, fără fagocitoza consecutivă) este însă descris ca posibil și la alte celule ale mucoasei; procesul fiind încă insuficient cunoscut.

Celulele imunocompetente și macrofage, cu care este prevăzută submucoasa digestivă (imediat sub lamina propria), asigură interceptarea imediată a germenilor care au rezistat condițiilor de apărare de până atunci. Dacă macrofagele sunt egal prezentate pe toată întinderea, limfocitele sunt cel mai adesea grupate în foliculi dispersi și în plăcile lui Peyer. Fagocitatea germenilor, urmată de elaborarea pe plan local a ***imunoglobulinei A secretorii*** conform informației antigenice dobândite, va asigura un grad de rezistență specifică în viitor („imunitate la poarta de intrare"). Procesul are loc atât spontan (de exemplu, explică toleranța florei coliforme și chiar a altor germeni patogeni de către populația care consumă cronic apă de râu – cazul celor din deltă care consumă apă de Dunăre, nepotabilă pentru orice persoană nou venită în zonă, ca și cazurile de „diareea turista" provocate de consumul de apă potabilă dar din alte zone geografice), cât și indus, prin anumite vaccinări cu germeni vii atenuați (cazul vaccinării antipoliemielitice sau antiholerice etc.).

19.3. ETAPELE ESENȚIALE PRODUCERII UNEI INFECȚII DIGESTIVE

Luând în considerare posibilitatea ca unii germeni să depășească toate barierele descrise, pentru a se produce o infecție digestivă, trebuie să aibă loc mai multe etape esențiale:

1. *Mărimea inoculului* – sau, altfel spus, numărul de germeni ajunși în lumenul intestinal minim necesar producerii infecției este o condiție relativă și de cele mai multe ori nesemnificativă.

2. *Adeziunea* la mucoasă a germenilor este esențială. Germenii rămași în lumen vor fi evacuați fără consecințe asupra stării de sănătate. Au fost descrise mai multe tipuri de mijloace de adeziune, fiecare

caracterizând anumiți germeni (fimbrii, prezente la *Escherichia coli*, molecule speciale de tip Glicolalix la alți germeni sau produse de tip enterotoxine bacteriene etc.).

3. *Multiplicarea germenilor.* Procesul poate avea loc la suprafața mucoasei la care au aderat sau intracelular, în urma penetrării în celule sau chiar în submucoasă.

4. (A) *Toxigeneza* – proprie unor germeni, este concomitentă cu procesul de multiplicare (este vorba de exotoxine ce se elaborează în perioada de înmulțire logaritmică a germenilor).

4. (B) *Citopatogenitatea* este o altă formă de exprimare a agresivității bacteriene, consecutivă multiplicării. Caracterizează germenii care întâi penetrează și apoi se multiplică intracelular, cu distrugerea celulei în cauză. În funcție de mecanismele agresivității demonstrate în cazurile de infecții digestive, au fost descrise mai multe „modele" sau tipuri de boli diareice.

19.4. PRINCIPALELE TIPURI PATOGENICE DE BOLI DIAREICE INFECȚIOASE UMANE

Bolile diareice acute infecțioase umane apar prin mai multe mecanisme etiopatogenice, descifrate grație cercetărilor din ultimii 15–20 de ani. Cunoașterea acestor mecanisme se dovedește a avea o importanță esențială din punct de vedere terapeutic. Evoluția pe un model sau altul este determinată de caracteristicile agentului patogen implicat, ceea ce ușurează mult decizia terapeutică.

19.4.1. Modelul exsudativ (secretor) caracterizează diareea din holeră, dar nu numai, fiind regăsit și în cazul infecției cu tipurile enteropatogen și enterotoxigen de *Escherichia coli*, a toxiinfecțiilor alimentare cu *Bacillus cereus*, cu *Aeromonas* și alții. Variante parțial deosebite se întâlnesc și în cazul toxiinfecțiilor alimentare cu stafilococ patogen sau cu *Clostridia perfringens*, enterotoxinele respective având mecanisme de acțiune asemănătoare.

Procesul infecțios presupune mai întâi parcurgerea etapelor obligatorii de:

– ingestie de germeni vii (într-o proporție suficientă pentru a depăși mecanismele de apărare) sau de enterotoxine gata elaborate în aliment;

– depășirea barierelor amintite;

– aderarea și multiplicarea germenilor la suprafața mucoasei;

– elaborarea de enterotoxină (în cazul toxiinfecțiilor amintite cu stafilococ patogen sau cu *Clostridia perfringens*, enterotoxina este prezentă în aliment și va acționa imediat ce intră în contact cu epiteliul intestinal).

În cazul infecției cu vibrioni holerici, enterotoxina este elaborată în faza de multiplicare, poartă numele de „holeragen" și are o structură complexă **(Fig. nr. 14)**, fiind constituită din trei componente:

– componenta A.1 – având rol enzimatic după penetrarea în celula intestinală;

– componenta A.2 – care lucrează împreună cu componenta B

– componenta B care, împreună cu cea A.2, asigură aderența toxinei la membrana celulei intestinale.

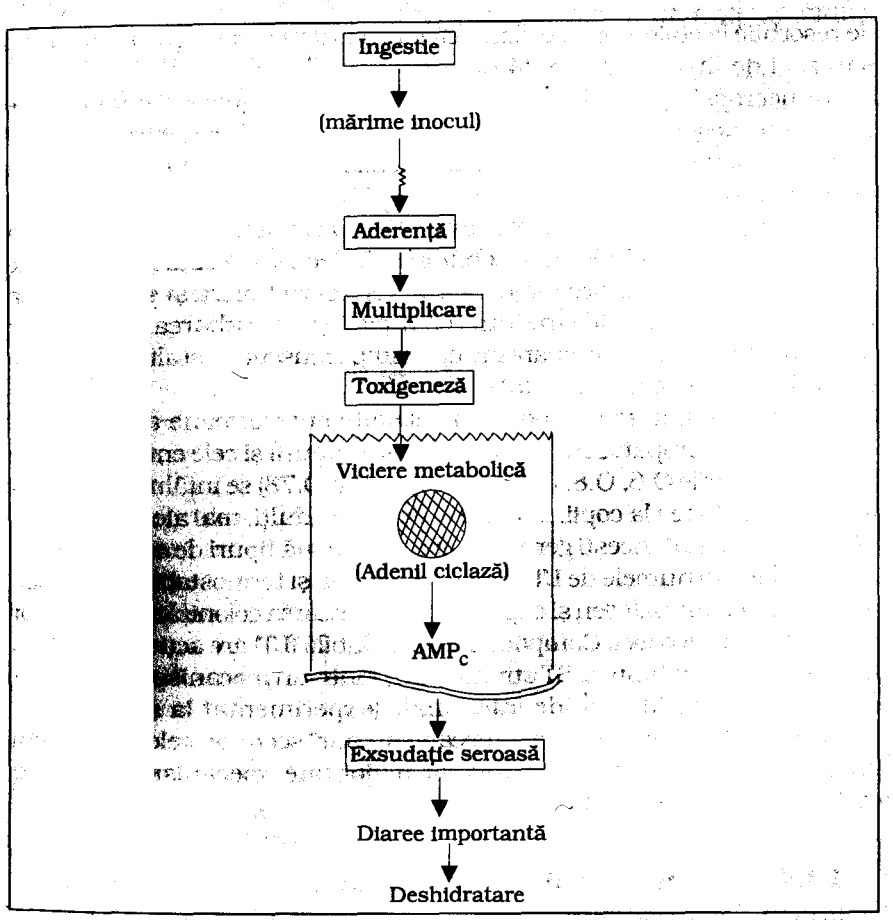


Fig. nr. 14 – Schema mecanismului exsudativ (secretor) în boala diareică

Aderența pare a avea la bază o legătură chimică, ireversibilă, cu receptorii monosialogangliozidici GM.1 ai membranei celulare.

Consecutiv fixării toxina se autoclivează, din complexul celor trei componente separându-se fracțiunea A.1, care va pătrunde intracelular și se va fixa imediat pe moleculele de adenil-ciclază de pe fața internă a membranei, cu declanșarea consecutivă a unei reacții chimice de activare ireversibilă („paralitică"). Prin acest proces, în următoarele 15 minute ia naștere AMP.c. (Adenozin mono phosphat ciclic), care va deschide în mod specific canalul de clor. Activarea paralitică a adenilciclazei va întreține un proces continuu de formare a AMP.c. și un flux continuu de clor și apă dinspre celulă spre lumenul intestinal.

Pierderile de lichide vor fi deosebit de mari, deoarece concomitent cu această secreție hidroclorică nestăvilită, este blocat enzimatic și procesul de resorbție la etajele distale, astfel că pacientul va elimina prin scaun litri sau zeci de litri de apă în 24 de ore.

La necropsia pacienților cu holeră decedați nu se găsesc leziuni ale mucoasei intestinale, nici macroscopice și nici microscopice, întregul proces fiind doar prin violarea ireversibilă a funcțiilor de transport celular de apă și electroliți.

Lichidele pierdute sunt izotone cu plasma și antrenează și deperdiția semnificativă de Na și K, care echilibrează electric excesul intestinal de clor. Aceste dezechilibre majore caracterizează holera și stau la baza manifestărilor clinice (deshidratarea rapidă și perturbarea echilibrelor de membrană în întregul organism, cu crampe musculare și alte concecințe de multe ori ireversibile, letale).

În mod similar se comportă și celelalte enterotoxine amintite.

Tipurile enteropatogene de *E. coli* (16 serotipuri) și cele enterotoxigene (mai ales tipurile O.6, O.8, O.15, O.26, O.63 și O.78) se întâlnesc frecvent în cazuri de diaree la copiii sub 2 ani, dar și la adulți, mai ales în cazurile de „diaree turista". Acești germeni eliberează două tipuri de enterotoxină, cunoscute sub numele de LT și ST (termolabilă și termostabilă); pe lângă acestea, intervine patogen și capsula prin favorizarea colonizării germenilor la suprafața mucoasei. Componenta termolabilă (LT) are acțiune similară holeragenului, în timp ce ST stimulează, printr-un mecanism insuficient cunoscut, secrețiile lichide intestinale (experimentat la șoricei).

Cu excepția holerei, care are mecanism „pur" secretor, celelalte infecții intestinale amintite au, în marea lor majoritate, mecanisme intricate cu factori de tip inflamator.

19.4.2. Mecanismul citotoxic (inflamator)

Primele etape sunt similare cu mecanismul exsudativ (ingestia germenilor, depășirea barierelor, aderența), diferențierile fiind consemnate în faza de colonizare a mucoasei: consecutiv aderenței, germenii penetrează imediat intracelular și abia după aceea are loc multiplicarea lor.

După multiplicare are loc și agresiunea asupra celulei prin mecanisme proprii, conducând la leziuni celulare ireversibile cu moartea celulei. În aceste forme de diaree, atât prin biopsii de mucoasă, cât și necropatic (macroscopic și microscopic), sunt vizibile zone întinse de leziuni caracteristice, de denudare celulară la nivelul mucoasei intestinale, cu elemente inflamatorii (hiperemie și sângerări spontane sau la atingere, edem de mucoasă și exsudație inflamatorie). Microscopic, chiar și celulele aparent neafectate prezintă unele leziuni, mai ales la nivelul platoului „în perie" (fragmentări, scurtări sau îngroșări ale pililor și disruperi ca și cum ar fi fost mâncate de molii), fapt ce sugerează perturbări majore de permeabilitate a membranei celulare la acest nivel.

Aceste leziuni se însoțesc de exsudație seroasă de tip inflamator. Deși volumic sunt mai reduse decât în modelul precedent, pierderile de apă și electroliți pot fi mult mai persistente, necesitând un timp mai lung de reparare anatomofuncțională.

Acest model, figurat în schema din **fig. nr. 15**, se întâlnește în infecțiile cu *Salmonelle, Shigelle, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica* și în unele tulpini enteroinvazive și enterohemoragice de *Escherichia coli.*

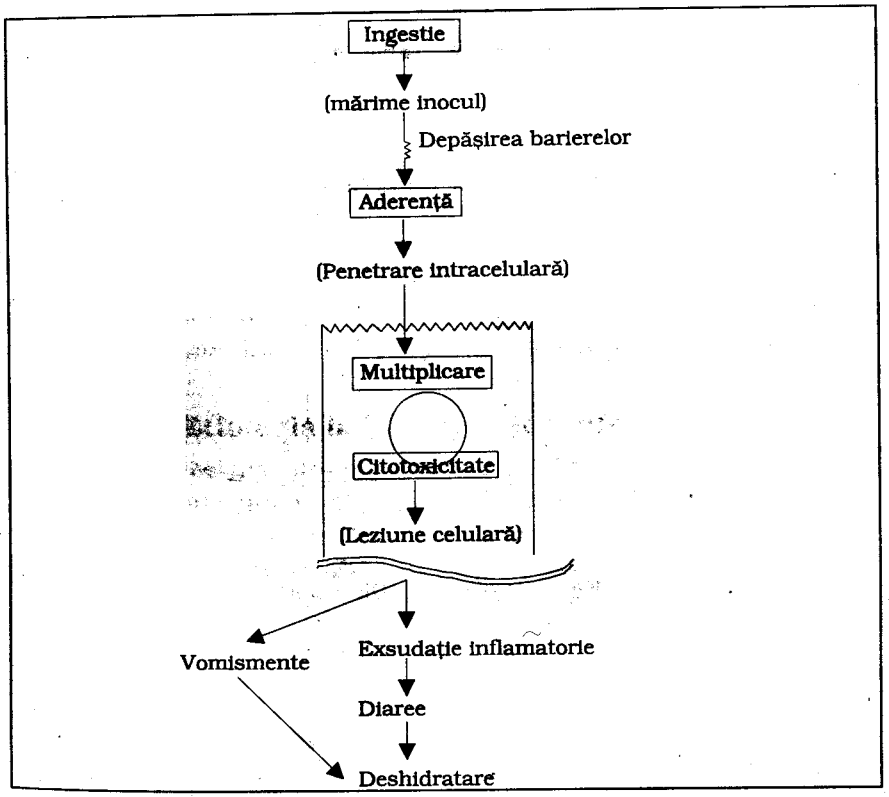


Fig. nr. 15 – Modelul citotoxic (inflamator) de diaree infecțioasă acută.

Nu toți germenii citați se comportă la fel. Astfel, dintre *shigellele* curent întâlnite în patologia umană, *Shigella disenteriae* (considerată cea mai patogenă) eliberează în plus și o enterotoxină responsabilă de piederi mai mari de apă și electroliți, factor important de patogenitate care explică evoluția frecvent letală.

Unele *salmonelle* produc și ele o enterotoxină termolabilă similară celei holerice din punctul de vedere al mecanismului de acțiune și antigenității moleculei, dar participarea ei la procesul patogen este mică.

19.4.3. Mecanismul invaziv nu caracterizează numai boli diareice, dar și o serie de infecții cu poartă de intrare digestivă ce afectează întregul organism, fără manifestări diareice. Astfel, mecanismul se regăsește și în cazul unor virusuri sau bacterii ce dau boli nediareice.

După cum se vede și în **fig. nr. 16**, primele etape sunt similare mecanismelor anterior discutate.

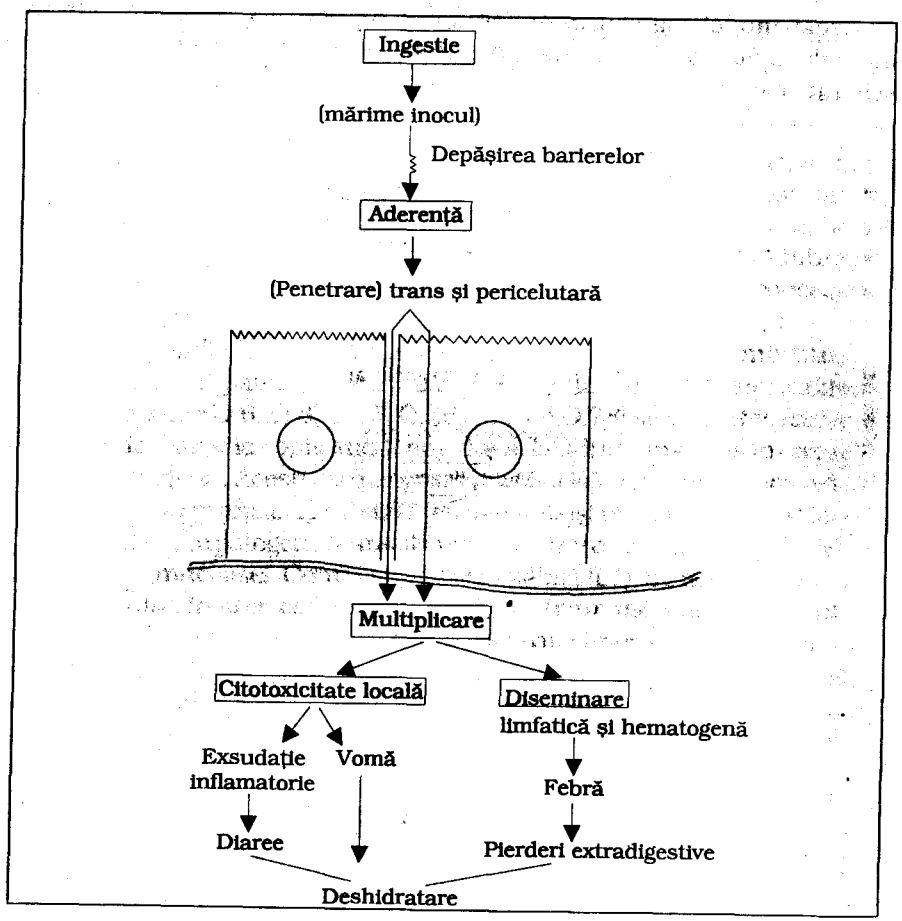


Fig. nr. 16 – Schema mecanismului invaziv de infecție digestivă

Luând în discuție exemplul concret al infecției cu unele salmonelle responsabile de febra tifoidă (*Salmonella typhi* și cele *parathyphi* A, B și C), după faza de aderență la mucoasă germenii traversează prin celule sau printre celulele intestinale până în submucoasă (în zona laminei propria), unde se multiplică.

Procesul inflamator local este mai puțin evident și consecințele pot fi minime pe plan local (exsudația inflamatorie să fie nesemnificativă), însă germenii difuzează rapid pe cale limfatică, hematogenă sau mixtă (primitiv limfatică și secundar hematogenă), diseminând în restul organismului.

Și prin acest mecanism se poate ajunge la diaree (de tip inflamator-distructiv, ca în mecanismul citotoxic, ceea ce a determinat pe unii autori, referindu-se exclusiv la el ca mecanism diareic, să-l denumească „citotoxic-invaziv"). Pierderile lichidiene vor fi în mod similar mai reduse dar mai persistente; la diareea propriu-zisă se asociază frecvent pierderi suplimentare prin vomă și pierderi extradigestive (febră, tahipnee), alături de reducerea aportului alimentar prin intoleranța digestivă.

19.5. ETIOLOGIA BOLILOR CU POARTĂ DE INTRARE DIGESTIVĂ

Ca și în cazul infecțiilor cu poartă de intrare respiratorie, și în aceste infecții se prefigurează un grup de agenți patogeni cauzatori ai unor boli de sine stătătoare, cu manifestări clinice bine particularizate, boli care vor face obiect separat de discuție, și un grup heterogen de agenți patogeni ce produc infecții cu manifestări predominant sau exclusiv diareice, cu manifestări clinice lipsite de specificitate etiologică.

19.5.1. Etiologia bolilor diareice infecțioase acute

Primele și cel mai bine cunoscute au fost cazurile de diaree produsă de bacterii, dată fiind posibilitatea unui diagnostic bacteriologic relativ ușor. Sunt implicate peste 12 genuri bacteriene, cu mai multe specii fiecare (figurate în **tabelul nr. 20**).

Participarea virusurilor la producerea bolilor diareice a fost mult mai târziu recunoscută, deși acestea pot reprezenta etiologia dominantă în anumite zone geografice sau condiții climaterice (se apreciază astfel că în zilele noastre, peste 65% din cazurile de diaree infantilă din Anglia sunt de cauză virală). Prevalența lor reală este mai greu de apreciat, cel puțin în anumite regiuni sau țări mai sărace, datorită dificultăților mult mai mari de diagnostic. Este probabil ca cele mai multe dintre aceste diarei virale să rămână nediagnosticate clinic și bacteriologic.

Se afirmă că pentru acceptarea etiologiei virale într-un caz de diaree acută (chiar dacă identificarea virusului în cauză va fi cunoscută mai târziu sau deloc) sunt necesare:

1. nu numai *prezența virusului în scaun pe durata clinică a bolii* (cu dispariția sa după vindecare), dar

2. proporția sa trebuie să fie semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase.

3. virusul cultivat din produsul patologic trebuie să reușească *reproducerea unor fenomene de boală similară la voluntari sau animale de laborator*, în serie, prin pasaje repetate.

4. în convalescența bolii la pacientul princeps *trebuie să apară anticorpi specifici împotriva virusului izolat* și

5. în titru semnificativ, fie prin identificarea lor ca IgM fie urmărind creșterea în dinamică a titrului de peste 4 ori între două momente de recoltare la interval de 10–14 zile.

Toate aceste condiții, pretențioase și greu de realizat în condiții normale de dotare, dovedesc dificultatea stabilirii corelației etiopatogenice între boală și eventualii agenți patogeni prezenți în scaun, știind că scaunul este un produs biologic eminamente septic, iar coprocitograma simplă poate fi cel mult orientativă prin absența leucocitelor în scaun în cazurile de diaree virală.

De o atenție sporită se bucură actualmente și alți agenți patogeni, deși implicați mai rar – protozoarele și fungii, din ce în ce mai des întâlniți în cazuri de diaree la organisme cu mare depresie imună – în special în evoluția SIDA.

Tabelul nr. 20 – Principalii agenți etiologici ai bolilor diareice acute infecțioase

Categoria	Agentul patogen	Observații
VIRUSURI	Rotavirusuri (4 tipuri) ARN	Cele mai frecvente, până la 16% din totalul cazurilor, dar peste 50% din cazurile de la copii
	Parvovirusuri (ADN)	tipurile 1, 2, și 3
	virusul Norwalk virusul Norwalk-like	tipurile Montgomery county, Haway, Snow-Mountain și Ditchling
	Coronavirusuri (ARN)	tipurile 1 – 3
	Calicivirusuri	
	Reovirusuri (ARN)	tipurile 1 – 3
	Adenovirusuri (ADN)	dintre care tipurile 40 și 41 sunt mai frecvente la copii
	Enterovirusuri (ARN)	cu peste 71 de tipuri
	Astrovirusuri	agentul Marin-County
	Small Round virusuri	
	Ocazional pot dezvolta secundar evoluții diareice și Myxovirusurile (ARN)	urlian, rujeolic, gripal
	v. paragripale	
	herpesvirusuri	v. citomegalic
	v. hepatice	deseori în faza de invazie

Categoria	Agentul patogen	Observații
BACTERII	Stafilococul enterotoxigen	dezvoltă toxiinfecții alimentare
	Salmonella (cca. 2.600 de tipuri)	dă toxiinfecții alimentare enterocolite nespecifice, febră tifoidă, forme invazive cu metastaze septice, portaj asimptomatic.
	Shigella (4 grupe)	dau dizenteria bacteriană
	Escherichia coli cu 4 tipuri	dă la copii enterocolite acute,
	enteropatogen	sindrom dizenteriform,
	enterotoxigen	sindrom hemolitico-uremic, iar
	enteroinvaziv	la adult cazuri de diareea turista
	enterohemoragic	
	Yersinia enterocolitica	Frecvent la copii
	Aeromonas hidrofila și *A. sobria*	
	Clostridium botulinum	Dă o neurointoxicație (botulism)
	Cl. perfringens	Dă toxiinfecții alimentare
	Cl. difficile	Dă enterocolite ulcero-necrotice post-antibiotice
	Bacillus cereus	Dă toxiinfecții alimentare
	Vibrio holerae	Determină holera
	V. parahaemolithicus	Dă tablou de enterocolite
	V. non-aglutinabili	
	Campilobacter foetus (jejuni)	Dă enterocolite la copii
	Helicobacter pilori	Dă ulcer gastro-duodenal
	Proteus și *Piocianic*	Diaree, mai ales la copii atrepsici
FUNGI	*Candida spp.*	Enterocolite, colonizare post-antibiotice
	Criptosporidium	Diarei prelungite la bolnavii SIDA
PROTOZOARE	*Izospora (belli și homini)*	Enterocolite persistente
	Giardia-Lamblia	Sindr. dispeptic mai ales la copii
	Entamoeba histolitica	Dă dizenteria amoebiană
	Schistosoma	
METAZOARE	*Trichinella spiralis*	Diaree pasageră în debutul bolii
	Ballantidium coli	Parazitare cronică
	Trichiuris trichiura	Idem – cu anemie cronică secd.
		Strongiloides stercoralis

După cum se precizează și în **tabelul nr. 20**, în cazul unor agenți patogeni, în producerea infecției și a manifestărilor de boală intervin de cele mai multe ori și unii factori auxiliari, în măsură să faciliteze infecția, cel mai frecvent prin scăderea capacității de apărare a organismului prin condiții patologice asociate sau iatrogen, în urma unor intervenții terapeutice (colonizările post-antibiotice cu stafilococi sau – mai frecvent, cu fungi – în special candida).

19.5.2. Bolile infecțioase de sine stătătoare cu poartă de intrare digestivă

Un număr de îmbolnăviri digestive au o strictă individualitate etiologică și clinică, în măsură să permită un diagnostic de suspiciune plecând doar de la elementele clinice prezentate de bolnav (cazul dizenteriei bacteriene, al febrei tifoide, al hepatitei virale de tip A și altele). La acestea izolarea din scaun și identificarea agentului patogen aduce doar un coeficient de certificare, de confirmare etiologică, nu în toate cazurile necesar.

Există apoi unele boli cu poartă de intrare digestivă care au individualitate clinică și epidemiologică – cazul toxiinfecțiilor alimentare, dar la care etiologia poate fi variabilă. Diagnosticul bacteriologic de certitudine nu este în măsură să infirme diagnosticul clinic, dar prezintă o importanță cu totul particulară din punct de vedere epidemiologic, permițând luarea imediată a măsurilor considerate necesare pentru stoparea extinderii focarului.

În sfârșit, există agenți patogeni cu transmitere digestivă care pot determina o varietate foarte largă de manifestări clinice (cazul enterovirusurilor), dintre care foarte rar există unele suficient de sugestive pentru etiologia respectivă (cazul herpanginei și al bolii „gură-mână-picior" determinate de infecția cu virusul *Coxsackie*).

Toate aceste tipuri vor fi prezentate în detaliu pe parcursul lucrării în capitole separate.

Capitolul 20

TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE (FOOD BORNE DISEASES)

20.1. Definiție

Toxiinfecțiile alimentare reprezintă un grup de îmbolnăviri produse de ingestia, o dată cu alimentele contaminate, a unor germeni sau toxine bacteriene, având tablou clinic asemănător (cu dureri abdominale, greață și vărsături, diaree și de multe ori febră) și apariție concomitentă la mai mulți comeseni. Evoluția este în general scurtă, autolimitantă odată cu debarasarea organismului de agentul patogen în cauză. Pot fi urmate de stare de portaj de convalescență și nu dau imunitate.

20.2. Etiologie

Sunt mulți agenți patogeni care pot determina toxiinfecții alimentare. Simpla lor înșiruire nu este în măsură să definească anumite caracteristici care se repercutează asupra tabloului clinico-evolutiv, astfel că vor fi prezentați pe grupe, în funcție de:

- caracteristicile clinico-evolutive;
- particularitățile epidemiologice **(tabelul nr. 21)**.

Tabelul nr. 21 – Etiologia toxiinfecțiilor alimentare

Agentul patogen	Componenta cauzală	Tablou clinic
Stafilococul patogen	Enterotoxină	Gastroenterocolită acută
Streptococi		
enterococi	acțiune citotoxică	diaree banală
faecium	idem	idem
viridans	idem	idem
beta-hemolitic	idem	gastroenterocolită (rar)
Bacillus cereus	Enterotoxină	Gastroenterocolită febrilă
subtilis	acțiune citotoxică	diaree banală
anthracis	acțiune citotoxică	Gastroenterită hemoragică letală
Clostridium botulinum	exotoxină	diaree banală urmată de paralizii extensive
Clostridium perfringens	Enterotoxină și acțiune citotoxică diareică	Enterocolită uneori severă

Agentul patogen	Componenta cauzală	Tablou clinic
Salmonella typhi murium	acțiune citotoxică	Gastroenterocolită febrilă
enteriditis	idem	idem
altele	idem	idem
cholerae suis	idem	boală sistemică cu diaree la debut
Shigella (toate grupele)	idem	Gastroenterocolită febrilă
Proteus vulgaris	idem	diaree banală
mirabilis	idem	idem
morganii	idem	idem
Esch. coli enteropatogen	enterotoxină	Enterocolită acută
enterotoxigen	idem	idem
enteroinvaziv	acțiune citotoxică	idem
enterohemoragic	idem	Colită hemoragică
Vibrio parahaemolythicus	enterotoxină	Enterocolită
GERMENI RAR IMPLICAȚI		
Arizona	acțiune citotoxică	diaree banală
Citrobacter	idem	idem
Providencia	idem	idem
Pseudomonas	idem	idem

20.3. Epidemiologie

Toxiinfecțiile alimentare sunt răspândite pe tot globul, dar prevalența este inegală, în mod evident mai mare în ariile de climat cald (datorită condițiilor favorizante prin vectori, ingestie de apă nepotabilă, ca atare sau accidental – cu ocazia scăldărilor, prin mâini murdare etc).

Apariția este frecvent explozivă, în focare mai mici sau mai mari. Cazurile sporadice, individuale, fiind lipsite tocmai de argumentul epidemiologic definitoriu, trec de obicei nediagnosticate, ca enterocolite sau diarei banale sezoniere. Caracteristică toxiinfecțiilor alimentare este existența marcată a anumitor elemente epidemiologice definitorii.

1 – corelația obligatorie cu ingestia unui aliment dubios;

2 – apariția concomitentă la mai mulți comeseni;

3 – sunt favorizate de anumite condiții ce permit contaminarea alimentului

4 – sunt favorizate de anumite condiții ce permit ingestia fără prelucrarea termică suplimentară a alimentului sau prelucrarea nu este suficientă pentru sterilizarea alimentului în cauză;

5 – pacienții pot deveni la rândul lor rezervor de infecție pentru germenii în cauză, prin starea de portaj de convalescență.

Alimentul ingerat conține germenii vii și, uneori, și produse ale acestora, cum sunt enterotoxinele gata elaborate. Germenii pot contamina alimentul în cauză de-a lungul întregului său circuit de pregătire:

– încă de la sursă – cazul laptelui de vacă infectat cu stafilococi patogeni în caz de mastită acută a vacilor sau al ouălor de rață, infectate încă din stadiul formării în oviduct;

– în perioadele de păstrare – deseori necorespunzătoare, permițând accesul nestingherit al vectorilor (muște) sau rozătoarelor domestice;

– în cursul preparării prin mâinile murdare ale bucătarului sau, în cazul stafilococului, prin contaminare de la leziuni stafilococice deschise la mâini și degete (panariții) sau în vestibulul nazal (inclusiv prin portaj simplu vestibular);

– în perioada păstrării produselor finale – din nou în condiții necorespunzătoare de temperatură (care să permită multiplicarea germenilor) sau cu acces liber al vectorilor.

Nu orice aliment este în situația de a provoca toxiinfecții alimentare (de aici și noțiunea de „aliment dubios"). *Cel mai frecvent implicate sunt alimentele proteinice*, în timp ce hidrocarbonatele și grăsimile pure doar în mod excepțional (exemplu: toxiinfecțiile cu *Bacillus cereus* după consum de orez decorticat preparat). Uneori este vorba de alimente speciale ce se comportă ca mediu „selectiv" pentru multiplicarea unui anumit germen. Astfel, stafilococul patogen se multiplică cu precădere în alimentele proteice sărate (cazul brânzei telemea, cașului sărat etc. – mai puțin în cele fermentate industrial, al căror procedeu de fabricare evită riscul infecției). Deși sărate, murăturile nu sunt proteice, stafilococul neavând condiții de multiplicare.

În al doilea rând, are o importanță capitală modul de consum. Ingestia ca atare *fără o preparare termică prealabilă* sporește enorm riscul de toxiinfecții (acest aspect este decisiv în cazul enterotoxinelor termolabile și al unor germeni – ca *Salmonellele* din ouăle infectate din care s-a preparat maioneză).

Omul poate fi rezervor de germeni în cazul toxiinfecțiilor:

– manipulând alimentele cu mâini murdare – cazul excretorilor cronici de germeni intestinali (*Salmonelle, Shigelle*, chiar stafilococi, mai rar alți germeni);

– în cazul existenței unor leziuni stafilococice deschise la mâini sau nas;

– în cazul purtătorilor nazali de stafilococ patogen (prin picături de secreții) între 5 și 40% din cazurile anchetate.

Consumul unui aliment de către un pacient care nu și-a spălat mâinile poate fi urmat de infecție digestivă, dar nu de toxiinfecție alimentară (prin absența elementelor epidemiologice definitorii).

20.4. Patogenie

Infecția digestivă din toxiinfecțiile alimentare parcurge în mare parte etapele descrise în capitolul anterior, cu unele diferențieri de la un germen la altul. Astfel, în unele cazuri de toxiinfecții cu stafilococ enterotoxigen, cu *E. coli* enteropatogen și enterotoxigen, sau cu *Bacillus cereus*, este vorba de tipul enterotoxinic pur (modelul exsudativ

sau secretor), alteori mecanismul este citotoxic pur (*Salmonelle, Shigelle, E. coli* enterohemoragic ș.a.) sau mixt. *Este remarcabil faptul că denumirea românească a bolii sintetizează cele două moduri patogenice esențiale* (modul toxic și modul infecțios).

Evoluția poate fi influențată de mai mulți factori:

– mărimea inoculului (direct proporțională cu timpul de stagnare a alimentului până la consum și cu temperatura de păstrare – cu consecințe directe asupra ratei de multiplicare și în mult mai mică măsură cu mărimea porției ingerate de pacient);

– vârsta pacientului, știind că la vârstele extreme toleranța la deshidratare este mai mică;

– fondul biologic al pacientului, rezistența la boală fiind influențată în mare parte de diverse boli asociate acute sau cronice;

– calitatea măsurilor terapeutice „empirice". Există încă în populație credința greșită că restrângerea aportului hidric al bolnavului cu diaree grăbește vindecarea. Multe cazuri inițial medii s-au decompensat prin astfel de măsuri necorespunzătoare până să ajungă la medic.

20.5. Tabloul clinic

Toxiinfecțiile alimentare se desfășoară clinic după modelul bolilor autolimitante, deși oprirea în evoluție nu este dată de anticorpi, ci de eliminarea din intestin a germenilor și a produselor lor.

Datorită unor diferențe clinice semnificative între modelul enterotoxinic și cel citotoxic inflamator, ele vor fi tratate separat și în comparație unul cu celălalt, în vederea sublinierii caracterelor particulare cu rol diagnostic etiologic.

20.5.1. Toxiinfecția alimentară dată de stafilococul patogen

Se întâlnește frecvent după consumul de lactate, mai ales sărate și mai rar după produsele de carne sau lapte, proaspete sau conservate. Enterotoxina este termostabilă, astfel că prelucrarea termică a alimentului înainte de consum, chiar la temperatura de fierbere, nu apără pacientul.

Are o incubație scurtă, de la 30 de minute la peste 6 ore, explicată prin faptul că *pacientul ingeră enterotoxină gata eliberată în aliment. În aceste cazuri, etapele anterioare sunt desăvârșite în interiorul alimentului contaminat (inoculare, multiplicare, toxigeneză).*

Debutul este brusc și uneori dramatic, prin vomismente frecvente și dureri epigastrice. După un interval de mai multe ore evoluția se poate opri o dată cu eliminarea prin vomă a enterotoxinei. De cele mai multe ori însă, boala se completează prin apariția scaunelor diareice, apoase și abundente, starea generală fiind modificată în urma pierderilor hidroelectrolitice și a iritației mucoaselor gastice și intestinale.

Lipsesc semnele de infecție/inflamație – febra, frisoanele și alte simptome însoțitoare.

Examenul obiectiv nu aduce elemente definitorii. Limba poate fi saburală și – în cazuri de deshidratare avansată – uscată (împreună cu senzația continuă de sete a bolnavului). Abdomenul poate fi normal sau sensibil difuz *(în special în aria centrală)*, dar *fără apărare.* Destul de des la palparea abdomenului se pot declanșa zgomote hidroaerice, datorită conținutului lichidian excesiv pe cadrul colic.

Scaunele sunt apoase, mirositoare, abundente, fără nimic caracteristic.

Boala are o durată de ordinul orelor (de la 6–12 ore la maximum 36–48 de ore) și lasă o scurtă stare de convalescență cu astenie, apetit scăzut, uneori și amețeli ușoare, pentru încă 2–3 zile.

Prin bruschețea instalării, intensitatea suferinței (vomismentele repetate, colicile abdominale și diareea apoasă) și sfârșitul relativ rapid, o dată cu debarasarea de toxină a organismului, toxiinfecția alimentară stafilococică a fost asemuită, foarte plastic, cu „o ploaie de vară".

Evoluția poate fi și severă, marcată de apariția unor complicații prin deshidratarea intensă, putându-se ajunge la colaps, oligoanurie până la insuficiență renală acută (prin scăderea irigării renale și a fracțiunii filtrate), inclusiv la sfârșit letal.

20.5.2. Toxiinfecția alimentară cu Salmonelle este cea mai frecventă, datorită oportunităților epidemiologice mai des întâlnite care sporesc riscul de infecție a alimentelor.

Evoluează pe modelul citotoxic (inflamator) descris la patogenia diareilor, la nivelul mucoasei intestinale existând doi factori de agresiune concomitentă:

– acțiunea citotoxică asupra celulei în care a penetrat germenul;

– activitate leucotactică intensă datorită sintezei locale de Interleukină 8 sub acțiunea *Salmonellelor,* ceea ce explică invazia masivă de neutrofile, edemul local și exsudația inflamatorie ce amplifică leziunile ulcerative mucoase. Coprocitograma va arăta un mare conținut de neutrofile în scaun (aspect absent în febra tifoidă).

Apare după ingestia de alimente proteinice (carne, ouă și praf de ouă, lactate și praf de lapte) contaminate. Cu cât timpul de păstrare a alimentului până la consum este mai mare, cu atât va spori și riscul de evoluție severă, prin ingestia unui număr mai mare de corpi bacterieni. *Doza minim infectantă trebuie să depășească 100.000 de corpi bacterieni.*

Incubația este mai lungă. Datorită timpului necesar parcurgerii etapelor de aderare, penetrare și multiplicare a germenilor în celulele mucoasei intestinale, primele semne de boală apar între 6 și 36 de ore de la ingestia alimentului în cauză.

Debutează cu greață, colici abdominale, fiori și stare febrilă. Treptat, fără ordine prestabilită, apar scaune din ce în ce mai moi (inițial păstoase, până la conținut lichidian net), frecvente (în medie 4–6 în 24 de ore) și urât mirositoare. Aspectul este de chil intestinal degradat sub acțiunea florei de putrefacție, nemaiexistând proces de resorbție de apă în colon (tranzitul este accelerat ca mecanism de

apărare și prin acțiunea inflamatorie asupra receptorilor nervilor vegetativi din plexurile murale submucos și mienteric – Meissner și Auerbach). În mod variabil, dar destul de frecvent, se asociază vomismente repetate, extrem de chinuitoare, care completează deperdiția de apă și electroliți.

Comparativ cu toxiinfecția alimentară stafilococică:

– *starea generală este mult mai alterată prin febră*, astenie mare, curbatură, stare de rău, peste care domină colicile intestinale difuze;

– *evoluția este mai lungă, de la 3–4 la 7 zile sau mai mult*, semănând mai mult cu o infecție a întregului organism cu poartă de intrare digestivă.

La examenul obiectiv, semnele sunt similare; limba saburală – dar pe o perioadă mai lungă, uneori cu o halenă neplăcută în primele 24 de ore, abdomenul este sensibil spontan și la palpare difuz, dar cu predominanță pe aria centrală jejunoileală și mai rar poate să existe și un grad redus de peritonism.

La vârstele extreme și la persoane cu deficit imun cunoscut, evoluția poate fi și mai severă, prin gradul mare de deshidratare, până la colaps și chiar șoc clinic, dar și prin riscul de depășire a barierelor mucoase de către *Salmonelle* cu evoluție sistemică – fie cu tablou septicemic, fie cu dezvoltarea ulterioară, la mare distanță (1–2 luni) a unor metastaze septice, îndeosebi osteoarticulare și în părțile moi.

Spontan sau în urma măsurilor terapeutice, remisiunea este relativ lentă (24–48 de ore), convalescența fiind mai lungă și marcată de astenie, inapetență și o indispoziție nedefinită. După boală organismul se va debarasa spontan de *Salmonellele* în cauză (în câteva zile), dar în peste 20% dintre cazuri este posibilă prelungirea de portaj asimptomatic, ce poate dura peste 6 luni.

20.5.3. Toxiinfecția alimentară cu Escherichia coli este o formă etiologică relativ rară la adulți și mai frecventă la copii, îndeosebi în zone de climat foarte cald.

Poate îmbrăca fie aspect enterotoxinic, fiind asemănătoare toxiinfecției stafilococice (în cazul *E. coli* enteropatogen sau enterotoxigen), fie aspect citotoxic, prin *E. coli* enteroinvaziv sau enterohemoragic, evoluând asemănător toxiinfecțiilor alimentare salmonelozice și chiar cu scaune sanghinolente, de aspect dizenteriform.

Complicațiile sunt redutabile la copiii mici, unde a fost descris sindromul hemoliticouremic.

20.5.4. Toxiinfecția alimentară cu Baccillus cereus apare mai rar, mai ales după consumul de orez decorticat fără preparare termică suficientă. Datorită enterotoxinei prezente în aliment, îmbracă aspectul „acut" cu incubație scurtă și evoluție rapidă, ca și toxiinfecția alimentară stafilococică, în tabloul clinic predominând simptomele digestive „de pol superior" (vomismente repetate, dureri abdominale), diareea putând lipsi sau apărea cu întârziere.

Mai rar se dezvoltă o formă de tip predominant diareic, datorită colonizării mucoasei și acțiunii unei toxine ce ia naștere local în urma multiplicării germenului. În aceste cazuri incubația va fi mai lungă – asemănătoare toxiinfecției cu *Salmonelle*, dar durata și severitatea evoluției sunt comparativ mai mici.

20.5.5. Toxiinfecția alimentară cu *Clostidium perfringens* are o prevalență diferită, în funcție de zona geografică. În timp ce la noi este rară (poate nu suficient diagnosticată ?), în țările occidentale și SUA se situează pe locul trei pe scala etiologică.

Cel mai des apare după consumul unor conserve de carne (industriale).

Evoluția este aparent mai scurtă (1–2 zile), deși de tip infecțios cu febră, dureri abdominale difuze, continue și cu intensificări colicative însoțite de diaree apoasă cu miros greu și meteorism abdominal persistent, vărsăturile putând lipsi în cea mai mare parte a cazurilor.

20.5.6. Toxiinfecția alimentară cu *Yersinia enterocolitica* este mai frecventă în țările nordice europene sau americane și prezintă unele particularități evolutive:

– incubație lungă – minim 1 zi și maxim peste 7 zile;

– evoluție trenantă, cu febră și diaree persistentă apoasă și cu durată variabilă, între 2–3 zile și câteva săptămâni.

În absența măsurilor dietetice au fost semnalate recăderi clinice.

20.5.7. Toxiinfecția alimentară cu *Campylobacter jejuni* este diagnosticată la noi mult mai rar decât incidența probabilă, din cauza unor dificultăți de diagnostic bacteriologic. În țările în care acest diagnostic este de rutină, incidența este mare – de ex. în SUA unde se situează pe primul loc (beneficiind și de o incidență cu mult mai redusă a celorlalte etiologii mai frecvente la noi).

Se manifestă ca o gastroenterocolită febrilă cu evoluție de durată medie și cu afectare generală destul de pronunțată (semănând cu toxiinfecția alimentară cu *Salmonelle).*

20.6. Diagnosticul pozitiv se susține relativ ușor în prezența unui focar cu mai multe cazuri, suspiciunea clinică sprijinindu-se pe:

1) – argumente *epidemiologice* – apariția bruscă, concomitent la mai multe persoane;

– consumul în comun al unui aliment dubios prin calitățile sale de mediu de cultură favorabil (lactate, ouă, carne, pește);

2) – argumente *clinice* – tablou acut de gastroenterocolită acută;

– aspectul necaracteristic al scaunelor;

– absența febrei (în formele etiologice de tip enterotoxinic);

– sau, dimpotrivă, aspectul febril și cu semne de afectare generală în formele de tip citotoxic;

3) – argumente de laborator – modificări hidroelectrolitice:
– hiponatremie;
– hipocloremie;
– hipopotasemie;
– acidoză metabolică compensată;
– hematologic (leucocitoză cu neutrofilie în unele cazuri, dar mai ales creşterea hematocritului ca semn de deshidratare);
– creşterea creatininei şi ureei serice la pacienţii cu grade de insuficienţă renală ac. funcţională – „prerenală";
– hipoglicemie (neobligatorie);

Confirmarea bacteriologică se obţine prin cercetarea agentului patogen la bolnav în:
– scaun (din scaunul emis sau prin sonde Nelaton din rect);
– lichid de vomă;
– sânge (hemoculturile pot fi pozitive la 3–5% dintre cazuri, mai ales la copii şi vârstnici sau la pacienţii imundependenţi, la care evoluţia de tip invaziv este mai frecventă).

În focarele mai mari, familiale, sau după consumul unor alimente din alimentaţia publică (cantine, bufete, restaurante sau colectivităţi festive – nunţi, botezuri, parastase etc.) se vor cerceta şi alimentele date în consum.

Coproculturile se vor face de la început pe mai multe medii selective, orientate după probabilitatea unor anumiţi agenţi patogeni (însămânţarea pe medii uzuale nu dă satisfacţie, deoarece creşterea mai rapidă a germenilor saprofiţi sau din flora naturală a colonului va „sufoca" creşterea agenţilor patogeni incriminaţi). La fel se procedează şi în cazul culturilor din lichidul de vomă şi din alimente. Hemoculturile se însămânţează doar pe mediul de bulion, atât în baloane aerobe, cât şi în anaerobioză.

Cercetarea enterotoxinelor în scaun este posibilă, dar nu se face curent. Enterotoxina stafilococică se evidenţiază biologic prin administrarea unui extras din scaun, din lichidul de vomă sau direct a alimentului suspectat la pisoiul mic – animalul cel mai sensibil la acţiunea enterotoxinei, soldându-se cu o evoluţie rapid letală.

Diagnosticul bacteriologic nu necesită confirmarea la fiecare dintre bolnavii din acelaşi focar, având în vedere condiţia etiopatogenică comună; identificarea bacteriologică la un singur pacient permite acceptarea aceleiaşi etiologii pentru toţi comesenii.

Riscul de eroare de diagnostic bacteriologic obligă întotdeauna la confruntarea datelor cu elementele clinice şi epidemiologice.

Într-o proporţie mare de cazuri, individuale sau în mici focare familiale, etiologia rămâne doar la nivel de probabilitate, prin absenţa confirmării bacteriologice (recoltări întârziate, tehnici neadecvate, dotare insuficientă de laborator sau tratamente cu antibiotice administrare „empiric" de către unii pacienţi înainte de internare).

20.6.1. Sindromul de deshidratare acută a copilului mic se exprimă clinic prin raportarea procentuală faţă de greutatea corporală normală, în baza unor semne şi simptome clinice:
– sub 5% pierderi – deshidratarea este apreciată ca *uşoară*, deseori asimptomatică;
– *deshidratarea medie*, cu pierderi între 5–10%, este forma cea mai frecventă, se recunoaşte prin piele şi mucoase uscate, plic cutanat lenes, deprimarea fontanelei anterioare, ochi încercănaţi şi hipotoni, obnubilare până la somnolenţă, extremităţi reci, oligurie, hipotensiune;
– deshidratarea severă – cu pierderi ce depăşesc 10%, evoluează cu colaps circulator, acidoză metabolică, hipovolemie, oligoanurie, comă.

20.6.2. Diagnosticul diferenţial se impune în anumite condiţii particulare, cel mai des în cazurile sporadice, individuale (nu există alţi comeseni) sau în formele severe de boală, înainte de cunoaşterea datelor anamnestice.

La copiii mici trebuie infirmate:
– defectele anatomice digestive (stenoze, malrotaţie de intestin, duplicaţie de intestin, intestin scurt, boala Hirschprung) care dau vomismente, distensie abdominală şi scaune apose, chiar şi cu sânge;
– alergia sau intoleranţa la proteinele laptelui de vacă;
– sindromul de malabsorbţie, intoleranţa la gluten, la monozaharide etc.;
– esofagitele prin reflux gastroesofagian;
– intoxicaţiile acute cu substanţe necunoscute;
– diareile secundare unor infecţii interesând alte paranchime sau aparate (otite, pneumonii, meningite etc.);
– dispepsii acute prin greşeli de alimentaţie;
– apendicitele acute, diverticulitele acute, polipazele intestinală juvenilă;
– invaginaţia intestinală, ca şi vasculitele intestinale de diverse cauze (scaune cu sânge);
– dizenteria acută bacteriană;
– enterocolitele infecţioase prin alte mecanisme de instalare.

La adulţi cele mai multe confuzii se fac cu:
– decompensările prin erori alimentare ale unor dispepsii cronice („colite cronice"), cele mai multe fiind ca urmare a epuizării unor fermenţi gastrici sau pancreaticointestinali sau prin colonizarea cronică cu o floră de fermentaţie sau de putrefacţie);
– dizenteria bacteriană acută;
– polipoza intestinală;
– „diareea turista" (survine la persoanele recent sosite într-o zonă);
– intoxicaţiile cu substanţe necunoscute, inclusiv cu ciuperci necomestibile;
– enteritele regionale (boala Crohn);
– apendicita subacută sau acută;

– dischinezia biliară – când predomină vomismentele și durerile abdominale;

– ulcerul gastroduodenal în criză;

– intoxicațiile după consumul unor alimente necontaminate dar bogate în substanțe iritante sau toxice (fructe – în special struguri, stropite cu substanțe chimice împotriva dăunătorilor și consumate nespălate, pește – cu conținut în ciguatoxină sau histamină, conserve industriale cu conținut bogat în histamină etc.).

20.7. Tratamentul va fi individualizat după forma clinică și vârstă.

Ca regulă generală, ***în formele comune de toxiinfecții alimentare nu sunt indicate antibioticele,*** cunoscând faptul că organismul se va debarasa singur și rapid de agenții patogeni în cauză.

Fac excepție de la această regulă:

– formele severe, complicate, de toxiinfecții cu mecanism citotoxic (recunoscute în special prin evoluția febrilă și prelungită);

– cazurile de toxiinfecții de tip citotoxic și cu risc de evoluție invazivă, la copiii mici (sugari în special), bătrâni și la persoanele cu deficit imun mare și cunoscut (bolnavi de SIDA, boli cronice consumptive, persoane sub terapie citostatică sau imunsupresoare, cobaltoterapie etc.).

Formele etiologice de tip enterotoxinic și cele de tip citotoxic cu evoluție comună, medie sau ușoară, vor fi tratate prin măsuri igieno-dietetice, simptomatice și – la nevoie – și patogenice.

20.7.1. Dieta este obligatorie în toate cazurile. Ea diferă de la copii la adult.

Copiii mari și adulții, având o bună toleranță la deshidratare, vor primi o dietă progresivă:

– pentru primele 12–24 de ore se recomandă numai lichide îmbogățite cu electroliți, în scop substitutiv (supă de zarzavat sărată, strecurată și servită la temperatura camerei, apă minerală, sifon, ceai de mentă, eventual zeamă de orez și suc de morcovi). Această dietă pune în repaos intestinul – resorbția de apă și electroliți efectuându-se din primele segmente ale intestinului – și combate sau atenuează deshidratarea. Nu se va forța toleranța digestivă prin cantități mari, se preferă administrări repetate la limita toleranței;

– indiferent de aspectul scaunelor, după 12–24 de ore se adaugă nutrienții indispensabili:

– hidrocarbonatele, ca sursă energetică, *sub formă de amidon adus prin prelucrare termică la stadii de maltoză sau dextrină.* Ca atare pacientul va primi pesmet, grisine, biscuiți simpli, orez sau griș la supe, zeamă de orez, pulpă de legume fierte în supă (supă pasată). În acest moment nu sunt tolerate mono și dizaharidele care, prin molecula mică și cantitatea mare dintr-o dată, atrag osmotic volume suplimentare de lichid în lumenul intestinal;

– proteinele sub formă de brânză proaspătă de vaci cât mai puțin grasă;

– se poate încerca, după testarea toleranței, introducerea iaurtului, în cantități mici, progresive (1–2 linguriță la 3–4 ore, apoi crescând) iaurtul având o floră saprofită deficitară la bolnav (lactobacillus);

– imediat după ameliorarea aspectului scaunului se îmbogățește dieta pas cu pas, prin introducerea rapid progresivă a proteinelor din carne (la început tocată și fiartă, ca perișoare dietetice, apoi macră dar slabă, fiartă, la grătar) sau din lapte (urdă, telemea, lapte fermentat – bătut, Sana, iaurt), ou (zdrențe la supă sau în conținutul găluștilor) și de grăsimi vegetale (untdelemn adăugat crud la supele gata preparate);

– pentru următoarele 3–7 zile se vor evita din alimentație:

– fructele și legumele crude (având depozit celulozic abundent);

– varza, fasolea uscată, salata de vinete și alte mâncăruri grase sau preparate în grăsime la cuptor ce solicită descărcare mare de bilă – cu efect laxativ;

– afumăturile, dulciurile concentrate, ciocolata și toate alimentele cu reputație de mari excitosecretomotorii – cu risc de accelerare a tranzitului;

– condimentele iuți – cu efect iritant asupra mucoasei;

– alimentele cu risc mare de fermentație (cartofi sub orice formă, sucurile de fructe etc.);

– alimentele cunoscute ca netolerate prin pierderea fermenților corespunzători (cazul laptelui la unele persoane adulte).

La copiii mici s-a renunțat la sistarea alimentației în scopul punerii intestinului în repaos, datorită intoleranței la deshidratare proprie acestei vârste. Recomandările moderne prevăd începerea realimentării copilului cât mai devreme după faza acută, mai ales în cazurile ușoare.

În primele 6 – max. 12 ore se va da sugarilor eutrofici sub 6 luni un volum de 150–200 ml de ceai de mentă, după care se va trece la realimentarea cu lapte de mamă (pentru cei alimentați natural), în porții progresive, completate cu zeamă de orez sau suc de morcovi. Copiii alimentați artificial vor primi formule speciale de lapte cu conținut mic de lactoză (Humana NH.25, Nutrilon fără lactoză, Marinaga-low lactose etc.) pentru cca. o săptămână, cu tranziție progresivă la formula de lapte dinaintea accidentului diareic.

Sugarii distrofici au toleranță mai proastă și necesită o schemă de realimentare cu progresie mai lentă – prin prelungirea timpilor de tranziție.

Copiii între 6 luni și 2 ani primesc o schemă de tranziție asemănătoare cu cea de la adulți și copii mari, cu deosebirea că în perioada de introducere a nutrienților se va pune bază pe brânza de vaci, supă pasată, mucilagiu de orez, piureuri de mere, pere, mere coapte, banane, care aduc spor de pectine.

20.7.2. Terapia simptomatică este des folosită la adulți pentru combaterea grețurilor și vomei (cu Metoclopramid, antiemetice) și a colicilor abdominale (cu anticolinergice ușoare). Bine tolerate sunt compresele calde, eventual ușor alcoolizate, pe abdomen, care lizează spasmele intestinale.

Nu se recomandă să se administreze preparate ce opresc tranzitul de tipul derivaților de opium – codeină, tinctură de opium sau de Davila sau preparatul Loperamid (Imodium).

20.7.3. Terapia medicamentoasă patogenică va fi adaptată formei clinice și vârstei.

La copilul mic, pe primul plan se impune rehidratarea și refacerea fondului de electroliți prin suplinirea pierderilor. Se va avea în vedere că în imensa majoritate a cazurilor pierderile sunt izotone, astfel că se va recurge la forme de administrare izotone:

– în cazurile ușoare și cu toleranță digestivă satisfăcătoare, *ori de câte ori este posibil,* se va prefera calea orală, prin folosirea sărurilor special comercializate sub numele de Gesol (de la G – glucoză, E – electroliți și SOL – soluție) sau Oresol, ce conțin ClNa (3,5 g), ClK (1,5 g), Bicarbonat de Na (2,5 g) și glucoză (20 g) pentru dizolvarea într-un litru de apă. Prezența glucozei este necesară pentru aportul caloric, având toleranță digestivă bună, și pentru că permite resorbția mai bună a sodiului.

Soluția este ușor hiperosmolară, putând fi mai prost tolerată de sugarii atrepsici în special, pentru care se recomandă diluarea sa suplimentară.

În absența acestor soluții oficinale, se poate „încropi" pentru adulți o soluție eficientă cu 1 linguriță de sare și 8 linguriță de zahăr (sau 80 g orez fiert) plus un pahar de suc de portocale pentru 1 litru de apă.

În cazurile de deshidratare mai mari, ca și în cele de intoleranță digestivă care nu permit un bun control al rehidratării orale, se va recurge la calea parenterală, fie în completare, fie exclusivă – cu deosebire la copii, în cazuri de urgență. Se va recurge la perfuzii de NaCl 5,8% (cunoscut ca „ser fiziologic"), de glucoză 5 și 10% și – mai rar – la soluții de Ringer lactat (care conține și K). Cantitățile trebuie apreciate după volumul pierderilor, la copii calculat pe kg/corp/zi, la adult între 750–1□500 ml odată, până la dispariția senzației de sete și a celorlalte semne de deshidratare. Excepție face situația copiilor cu deshidratare severă la care administrarea trebuie accelerată, conform unor scheme prestabilite (Darrow-Vialatte modificată), fără a aștepta corectarea semnelor de deshidratare. În aceste cazuri se urmărește:

– refacerea rapidă a volemiei cu soluții macromoleculare (Dextran 40, Reomacrodex) câte 10–20 ml/kg/corp în primele 15–30 min, apoi soluțiile cristaloide amintite;

– combaterea acidozei prin administrarea în următoarele 90 min. a unei soluții de bicarbonat de Na, sol. molară în amestec 1/1 cu glucoză 5%;

– completarea rehidratării în următoarele 6 ore – până la 18–24 de ore.

Imediat ce se restabilește toleranța digestivă, se va trece la formele de rehidratare orală, evitându-se astfel riscurile de hiperhidratare parenterală sau de supradozare a unor electroliți, în special K.

Pe lângă rehidratare se va urmări inflamația mucoasei digestive. La adult, mai rar la copii, se pot folosi în toxiinfecțiile de tip citotoxic-inflamator unele preparate de tip oxichinoleinic (Saprosan, Mexaform, Enterovioform). Toate au o acțiune antiseptică și – diferit de la un preparat la altul – o acțiune calmantă, de pansare a mucoasei inflamate și chiar o acțiune anticolinergică, antispastică.

20.7.4. Antibioticele au indicații doar în cazurile de toxiinfecții de tip citotoxic-inflamator cu risc invaziv sau decompensate prin evoluție prelungită. Se vor prefera antibioticele orale resorbabile (pentru a fi siguri de acțiunea la nivelul submucoasei sau de depășirea în căile limfatice sau hematogen). Dozele se înscriu la nivelul minim recomandat pentru categoria de vârstă și greutatea corporală, precum și pentru o terapie de durată scurtă (3–5 zile), deși în alte țări europene (Germania, Franța) sau în SUA sunt recomandate terapii mai lungi (7–14 zile).

Se recurge la betalactamine cu spectru larg (Ampicilină, Amoxicilină, Augmentin, Cefalexină), la Cotrimoxazol, Cloramfenicol, Acid nalidixic sau Chinolone (Ciprofloxacină). Mai rar sunt folosite preparate neresorbabile de tip Furazolidon sau Colistină.

Tetraciclina este încă destul de mult folosită la adulți, având contraindicație formală la copiii sub 7–10 ani și la gravide.

20.8. Profilaxia

Nu există profilaxie specifică.

Pe lângă măsurile ce țin de regulile generale de igienă alimentară și de împiedicare a accesului la alimente a vectorilor și rozătoarelor, pentru prevenirea izbucnirilor epidemice în alimentația publică au fost elaborate o serie de reglementări obligatorii în sezonul cald (interzicerea preparării și dării în consum a alimentelor carnate în afara unităților dotate cu agregate frigorifice) sau permanente. Între acestea cele mai importante se referă la:

– controlul medical periodic al personalului din alimentația publică, alimentația cu apă și în colectivitățile închise de copii – inclusiv prin coproculturi (la intervale între 1 și 3 luni în funcție de gradul de implicare);

– scoaterea din activitate a personalului bolnav, mai ales de boli diareice. Acesta trebuie spitalizat și tratat obligatoriu, starea de sterilizare fiind controlată prin 3 coproculturi după încetarea tratamentului și înainte de a se permite reintrarea în activitate;

– păstrarea obligatorie la frigider, cel puțin 24–48 de ore, a unor mostre din toate preparatele culinare date în consum (măsură utilă mai ales în sezonul cald, în care timpul de depreciere a unora este mai rapid).

La apariția primelor cazuri se va încerca stoparea răspândirii epidemiei prin măsuri imediate la fața locului (la unitatea alimentară identificată anamnestic). Prima măsură este *oprirea punerii în consum a oricărui preparat până la identificarea alimentului în cauză, prin analiza bacteriologică a mostrelor recuperate.*

Uneori se asociază măsura avertizării prin mass-media a tuturor persoanelor care au cumpărat produsul în cauză, pentru a nu-l mai consuma în perioada următoare.

Capitolul 21

DIAREEA CĂLĂTORILOR (DIAREEA TURISTA, TRAVELER'S DIARRHEA)

21.1. Definiție

Diareea călătorilor este o boală acută plurietiologică, autolimitantă și caracterizată prin tulburări de tranzit, de obicei neînsoțite și de alte manifestări de boală generală, produsă prin infecția pasageră a tubului digestiv cu germeni pentru care organismul în cauză nu posedă suficiente capacități de apărare locală (în special de ordin biologic). De cele mai multe ori este cazul unor germeni nepatogeni sau slab patogeni pentru care nu există „imunitate la poarta de intrare".

21.2. Epidemiologie

Este caracteristic faptul că această boală survine la persoane străine în arealul de circulație a germenilor în cauză – adică afectează diferite persoane pe timpul călătoriilor sau al unor sejururi ceva mai lungi în alte zone geografice.

După cum se subliniază de către unii autori, *fără a fi nici cea mai frecventă și nici cea mai gravă boală din timpul unei călătorii, este cu siguranță cea care strică buna dispoziție sau bunul mers al programului, atât cât să rămână în amintirea pacientului pentru totdeauna.*

Determină cazuri sporadice, nu capătă niciodată caracter epidemic sau în focare (situație ce ar intra în conceptul de toxiinfecții alimentare sau al altor îmbolnăviri specifice).

Studii epidemiologice impresionante prin întinderea și numărul pacienților au evidențiat trei factori cu rol determinant:

1. *Arealul geografic de destinație a deplasării.* Conform acestor studii s-au conturat mai multe zone de risc de îmbolnăvire:

– ***riscul cel mai mare*** se înregistrează în țările Americii latine (risc între 20 și peste 50%), în țările din Asia și Orientul Mijlociu (risc între 21 și 57%) și din Africa (36 până la 62% risc de infecție);

– ***risc mediu*** (între 1o și 20%) se înregistrează în unele țări ale Europei de Sud-Est, Israel și în câteva insule din Marea Caraibelor;

– ***cel mai mic risc*** – în țări cu grad mare de dezvoltare socio-economică (Canada, SUA, Europa de Vest și Nord) cu risc mai mic de 8%.

2. *Zona geografică de proveniență a persoanei în cauză.* Astfel, cu ocazia unei conferințe internaționale ținute la Teheran, în 1968 s-a observat:

– participanții proveniți din Europa de Nord și SUA au înregistrat rata cea mai mare de îmbolnăviri (36%);

– participanții din țări în curs de dezvoltare au avut mai puține îmbolnăviri (8%);

– localnicii (din alte zone ale Iranului) doar 2%.

3. *Anumite tipuri de alimente* – în special cele consumate fără preparare termică sau prin consum de apă potabilă locală. Cele mai multe cazuri de îmbolnăvire s-au descris după consumul de vegetale și fructe crude (inclusiv cele spălate corect, dar cu apă locală), carne și moluște fără preparare termică, lapte nepasteurizat.

Numărul cel mai mic de cazuri a apărut după mese luate în cadru familial (pregătite de gazde), iar cele mai multe după consumul de stradă sau de la bufetele de stradă.

Lipsite de risc s-au dovedit băuturile îmbuteliate industrial (apă carbonatată, sucuri de fructe gazeificate), berea, vinul, ca și cafeaua fierbinte sau ceaiul fierbinte.

Apa locală nu a dat îmbolnăviri dacă a fost consumată fiartă și răcită sau după retratare cu clor.

Boala a apărut și la persoane care au mai făcut astfel de deplasări în aceeași zonă în trecutul lor, ceea ce atrage atenția asupra pierderii rezistenței – dacă aceasta ar fi apărut în antecedente.

21.3. Etiologie

Deși boala este cunoscută încă din antichitate (lucrările lui Hipocrate amintind de astfel de cazuri în rândurile oștirilor) și chiar și din Biblie, primele evaluări etiologice au apărut recent, în urma lucrărilor ample ale lui Kean (1950), care au condus mai târziu la recunoașterea ETEC *(Escherichia Coli Entero Toxigen).*

Agenții patogeni izolați de la astfel de cazuri clinice figurează în **tabelul nr. 22**.

Se impun câteva precizări:

– etiologia variază cu vârsta pacientului, diferind mult de la copii la bătrâni;

– există mari variații geografice (unele trecute în tabel);

– în cca. 40% din cazuri nu s-a reușit izolarea niciunui agent patogen, fără a infirma însă diagnosticul (susținut de datele clinice și epidemiologice).

Tabelul nr. 22 – Agenții patogeni mai frecvenți izolați la pacienții cu „diareea călătorilor"

Agentul patogen	Incidența (%)	Zona geografică princeps
E. coli enterotoxigen	40–60	Predominant în America latină, mai rar în Asia
E. coli enteroaderent	15	Mexic și vecinătăți, mai rar în alte zone
E.coli enteroinvaziv	sub 5	Mexic – mai ales la tineri (chiar localnici)
Shigella	10	America latină, posibil și în alte părți
Salmonella	sub 5	Asia, mai puțin Africa și America latină
Campylobacter jejuni	sub 5	Thailanda, Bangladesh
Vibrio parahemoliticus	sub 5	Asia în special
Aeromonas	sub 5	Asia mai ales
Rotavirusuri	5	Mexic; Honduras și mai rar Asia
Giardia intestinalis	sub 5	Leningrad, mai rar America latină, Asia
Entamoeba histolitica	sub 5	Africa mai ales
Criptosporidium	sub 5	sporadic fără zone predominante

Trebuie subliniat faptul că într-o mare proporție de cazuri (15% în Mexic și peste 30% în Thailanda) s-au izolat mai mulți agenți patogeni de la același bolnav, cu probabilitatea că cel puțin unul dintre aceștia a determinat boala.

21.4. Tabloul clinic

Cu caracter definitoriu, semnul clinic principal este numărul mai mare de scaune într-o zi (cel puțin 2–4) sau, raportat la ritmul normal al fiecărui pacient, dublarea acestuia în 24 de ore. Numărul real de scaune poate atinge și 10–15 pe zi. Scaunele mai frecvente sunt obișnuit însoțite și de dureri abdominale, uneori crampe evacuatorii.

Prin diaree se subînțelege acea consistență a bolului fecal care permite ca acesta să ia forma vasului conținător. Cel mai frecvent scaunele sunt apoase sau ușor păstoase.

Boala apare după 3–5 zile de la sosirea în zonă și se oprește după 3–5 zile, deși poate dura uneori toată perioada sejurului.

Rareori (2–10%), pe lângă diaree pot apărea și alte semne digestive (greață și vomă), astenie și chiar febră moderată. În diverse raportări mai figurează eliminările excesive de gaze, frisonete, cefalee și chiar artralgii sau dureri lombare.

Aspectul sanghinolent al scaunelor este posibil, în special în cazul *Shigellelor,* dar nu numai.

Severitatea îmbolnăvirii este ușoară sau medie, rareori necesitând spitalizare și neînregistrându-se decese.

21.5. Tratament

În funcție de severitatea cazurilor și cu cât mai devreme cu atât mai bine, tratamentul îmbină măsurile igieno-dietetice, prezentate în capitolul precedent, cu măsuri terapeutice medicamentoase.

În cazurile ușoare și medii se recomandă o medicație ce încetinește motilitatea intestinală *(t-ra opii,* picături de Belladona, pic. Davila, Codeină și chiar Loperamid). În imensa majoritate a cazurilor acestea ameliorează suferința și scurtează substanțial evoluția bolii.

Cu mult succes s-au folosit pansamentele intestinale pe bază de bismut coloidal sau oxichinoleine halogenate (Saprosan).

În cazurile mai severe și în cele rezistente la aceste măsuri se va recurge la antibiotice, fie ca monoterapie, fie în asociere cu medicația precedentă. În literatură există multiple studii care atestă eficacitatea unor diverse preparate, mai ales resorbabile din intestin (Cotimoxazol, Ciprofloxacină, Negram, tetracicline) și mai mică a Furazolidonului – neresorbabil. Durata terapiei este apreciată în funcție de evoluție, fiind în medie de 3–4 zile.

21.6. Profilaxie

La modul teoretic, ar putea intra în discuție patru tipuri de măsuri:

1 – *evitarea consumului de alimente și apă cu risc de a fi contaminate.*

Este dificil ca măsura să fie respectată în toate cazurile și pe toată durata sejurului. În principal, recomandările se referă la:

– evitarea consumului de alimente oferite de negustori ambulanți pe străzi sau în puncte de desfacere improvizate;

– evitarea apei locale, a cuburilor de gheață etc., fiind preferate cafeaua și ceaiul sterilizate prin fierbere, apa gazoasă (cu un pH în jur de 4 sau 5 cu activitate antibacteriană dovedită), băuturile preparate industrial și pasteurizate etc.;

– un control conștient al preparatelor puse în consum, în cunoștință de faptul că o parte dintre ele comportă risc de îmbolnăvire (fructe și vegetale crude, nedecojite, preparate nepasteurizate din lapte, preparate din carne neprelucrată termic etc.) și evitarea consumării acestora.

În final, acestea sunt cele mai convenabile, atât pentru că nu angajează costuri suplimentare dar, mai ales, pentru că nu adaugă factori de risc de degradare a stării de sănătate prin efecte adverse sau alte mecanisme.

2 – *chimioprofilaxie cu antibiotice diverse*

Numeroase studii efectuate în diverse ocazii au comparat eficiența unor antibiotice orale, administrate pe toată durata expunerii la risc de infecție. Au fost folosite Neomicina, Streptomicina, Doxiciclina, Norfloxacina, Ciprofloxacina, Mecilinam, Bicozamycina, Cotrimoxazolul și chiar sulfamide simple (Ftalilsulfatiazolul) sau Trimetoprim singur. Rezultatele au fost în mare măsură contradictorii, cu variații mari de eficiență, cel mai mult dependente de doze și de ritmul de administrare.

Administrarea îndelungată a determinat atât o rată importantă de efecte adverse, mai ales după Doxiciclină și Cotrimoxazol, cât și inducerea, sub presiunea antibioticelor, a unei rezistențe nedorite la antibiotice din partea florei digestive. Aceste două inconveniente au mai redus din elanul celor ce recomandă necondiționat acest tip de protecție. Mai mult, sunt destui autori care susțin că este mai bine să tratezi câteva zile o boală instalată, în general ușoară și rapid curabilă, decât să determini accidente majore alergice sau infecțioase cu germeni rezistenți.

3 – *folosirea altor medicații*

Au fost destul de mult folosite preparatele amintite de bismut și oxichinoleinele halogenate. Beneficiul, deși real, nu a justificat riscurile de efecte adverse (în special nervoase).

În același context sunt amintite preparatele biologice, cu floră nepatogenă liofilizată (preparate de *Lactobacillus*, de *Streptococcus faecium*, de *Bacillus subtilis*, de *Sacharomyces boulardi* etc.). Nu au dovedit eficiența scontată, fiind mult mai convenabile terapeutic decât profilactic.

4 – *imunizarea activă sau pasivă*

În ciuda numeroaselor cercetări nu s-a reușit încă un preparat convenabil. Până în prezent s-au făcut încercări de a prepara formule de imunizare diverse:

– elaborarea unui vaccin cu tulpini nepatogene de ETEC, cel mai frecvent implicat;

– vaccin antiholeric oral sau numai componenta B a toxinei holerice – care are același tip de acțiune cu toxina ETEC;

– administrarea de anticorpi anti-ETEC extrași din colostrum.

Nici unul dintre acestea nu a putut fi aplicat din cauza eficienței nesatisfăcătoare.

Capitolul 22

DIZENTERIA BACTERIANĂ (SHIGELLOSIS)

22.1. Definiție

Dizenteria bacteriană este o boală specific umană infecțioasă și foarte contagioasă, produsă de infecția cu germeni din genul ***Shigella,*** caracterizată prin fenomene digestive variabile, scaune modificate de aspect caracteristic și unele manifestări generale, cu evoluție de obicei benignă autolimitantă, dar cu risc de portaj de germeni pe o perioadă variabilă după boală. Există risc de forme severe, chiar letale, ca și de evoluții cronice sau recidivante. Boala nu lasă imunitate.

22.2. Etiologie

Genul *Shigella* face parte din familia largă a enterobacteriaceelor. *Shigellele* sunt bacili aerobi imobili, Gram negativi, cu antigenicitate variabilă permițând încadrarea lor în mai multe subgrupe (conform **tabelului nr. 23**). Încadrarea în aceste subgrupe antigenice a diverselor serotipuri a fost dictată de determinantul antigenic O (de suprafață) și de caracterele biochimice (fermentative).

Tabelul nr. 23 – Principalele serotipuri de Shigelle patogene

Grup biochimic	Subgrupa (specia)	Serotipuri
A nu fermentează manita	*Sh. dysenteriae*	10 serotipuri: 1. *Sh. shigae* 2. *Sh. schmitzii* 3–10 *Sh. Large-Sachs*
B fermentează manita	*Sh. flexneri*	6 serotipuri cu subtipuri (a, b)
C fermentează manita	*Sh. boydii*	15 serotipuri
D fermentează și manita și lactoza	*Sh. sonnei*	1 singur serotip

Pentru cercetarea epidemiologică se mai poate recurge și la tiparea fagică sau cu colicine.

Sunt germeni care cresc ușor pe medii obișnuite, solide, cu agar, dar se recurge la medii speciale cu bilă uscată care favorizează creșterea enteobacteriaceelor (mediul S–S, mediul Istrati-Meitert). Dacă însămânțarea nu se poate face imediat, pe timpul transportului probelor se vor folosi medii conservante.

Shigella dysenteriae de tip 1 *(Sh. shigae)* este singurul toxigen dintre toate *Shigellele,* elaborând o exotoxină termolabilă, cu acțiune patogenă importantă. Această toxină a fost descoperită de către Shiga (1903) și posedă acțiune neurotoxică, citotoxică și enterotoxică, fiind cotată printre cele mai puternice toxine biologice, fapt ce explică de ce formele de boală cu *Sh. dysenteriae* sunt cele mai grave, cu mult peste formele date de celelelalte *Shigelle.*

Toate *Shigellele* pot elibera însă endotoxine prin liză bacteriană, acțiunea toxică a acestora putând determina leziuni locale, intestinale și efecte la distanță (febră, manifestări și leziuni nervoase, chiar șoc endotoxinic). Acțiunea patogenă locală poate fi evidențiată prin testul keratoconjunctivitei la cobai (descris de Szereny), *Shigellele* fiind singurele enterobacteriacee în această situație.

Rezistența în mediu este relativ mare – la temperatura normală supraviețuind peste 16–17 zile, chiar mai mult la temperaturi scăzute și la adăpost de lumină. În apă rezistă chiar și după clorinare o perioadă importantă; în apa sărată trăiesc peste 15 zile, iar în alimente – mai ales lactate și mai îndelungat (chiar și 150 de zile în absența acidității).

Shigellele sunt sensibile la căldură (la peste 40 de grade), în condiții de poluare bacteriană, la uscăciune și la acțiunea unor substanțe dezinfectante.

Răspândirea în lume este variabilă. Dacă *Shigella dysenteriae* se mai găsește doar în Asia și America centrală, lipsind din celelalte zone geografice, în Europa sud-estică (inclusiv în țara noastră), America latină și Africa predomină *Sh. flexneri;* în țările dezvoltate europene și ale Americii de nord predomină *Sh. sonnei.*

22.3. Epidemiologie

Dizenteria bacteriană este cunoscută în toată lumea sub formă endemoepidemică, dar cu variații geografice semnificative, incidența fiind mai mare în zonele cu climat cald și cu deosebire în țările subdezvoltate cu condiții precare de sanitație.

Datorită formelor clinice atipice și cu evoluție subclinică, cele mai multe cazuri pot scăpa diagnosticului, astfel că incidența reală depășește cu mult cifrele înregistrate de morbiditate în lume. După unii autori, la o sută de cazuri diareice, în peste 40 se izolează *Shigelle.*

Variații importante se înregistrează și în funcție de vârstă. Cele mai multe cazuri se înregistrează la copii, mai ales în cadrul unor colectivități

instituționalizate (creșe, cămine, școli, internate) și bătrâni (case de sănătate, spitale de cronici și de neuropsihici).

Este o boală cu oarecare sezonalitate în zonele temperate, înregistrându-se un maxim de morbiditate în perioadele calde ale anului – *dar fără să dispară în lunile reci. Aceasta este determinată de înmulțirea oportunităților de răspândire prin apă, vectori și alimente consumate nespălate.*

Rezervorul de infecție este strict uman, reprezentat de bolnavii cu forme de boală acută aparentă (nu neapărat tipică) și mai rar cronică, dar mai ales de excretorii sănătoși de germeni.

Toți elimină germenii pe cale fecală, de unde pot contamina alimentele și apa fie direct, fie indirect, prin vectori (muște în special) sau mâini murdare.

Calea de transmisie este fecal-orală.

Cazurile secundare apar fie prin contact direct cu persoana excretoare, fie – mai des – indirect, la distanță, prin obiecte, alimente sau apă contaminate.

Receptivitatea este generală. Deși au fost puși în evidență unii anticorpi după boală, aceștia nu demonstrează activitate protectoare. Nu se verifică o eventuală rezistență dobândită după boală, o persoană putând repeta îmbolnăvirea de dizenterie de mai multe ori. Se acceptă, cu toate acestea, că receptivitatea este maximă la copii.

Vaccinurile orale cu germenii vii par să obțină o rezistență la poarta de intrare, specifică pentru serotipul folosit.

22.4. Patogenie

Boala se produce după modelul citotoxic inflamator de boală diareică. Pacienții suferinzi de stomac – gastrite hipo și anacide, neoplazii sau cu gastroanastomoze – par a fi mai expuși la infecție datorită anulării efectului antibacterian al sucului gastric acid.

Într-o primă etapă mucoasa digestivă este afectată pe o întindere mare, la nivelul intestinului subțire și colonului; la examinarea macroscopică mucoasa apare hiperemiată, cu edem, hipersecreție mucoasă și exsudație apoasă cu corespondentul clinic de enterocolită acută difuză, scaunele fiind diareice necaracteristice. Mai târziu pot apărea ulcerații și chiar sângerări, cu deosebire în porțiunea distală a colonului (sigmoid și – mai ales – ampula rectală), moment în care apar ***scaunele caracteristice sero-muco-pio-sanghinolente.***

În procesul inflamator sunt interesate difuz și plexurile nervoase murale (mienteric și submucos), iar la nivelul ampulei rectale – terminațiile nervilor rușinoși, aferențe ale reflexului de defecație. Ca atare, prin iritația persistentă, pacientul simte o permanentă senzație de defecare, uneori sposmodică (tenesme), iar ***scaunele cuprind doar produs inflamator local în cantități reduse și cu eliminări frecvente.***

Absența conținutului fecal în scaunele tipice se explică prin întârzierea tranzitului intestinal până aproape de stagnare, ca efect combinat al iritației plexurilor nervoase vegetative intramurale și al acțiunii locale endotoxinice bacteriene.

De cele mai multe ori inflamația se remite spontan, iar mucoasa se reepitelizează fără cicatrici retractile, stenozante. Doar în cazuri rare, de dizenterie cronică, aspectul mucoasei prezintă caracteristic zone „geografice" de atrofie alternând cu zone inflamatorii sau ulcerative.

Cazurile foarte rare de suprainfecție bacteriană a leziunilor mucoase pot să se soldeze cu cicatrici fibroase retractile și chiar stenozante.

22.5. Tabloul clinic

Trebuie precizat faptul că în urma infecției digestive pot apărea:
- infecții inaparente, soldate cu stare de portaj asimptomatic cronic;
- tablou clinic de enterocolită difuză necaracteristică;
- tablou exploziv de toxiinfecție alimentară;
- tablou caracteristic – care va fi prezentat ca bază de discuție.

Pentru ca lucrurile să fie și mai greu de descifrat doar pe baze clinice, amintim că tabloul caracteristic („dizenteriform") se poate întâlni și în cursul altor infecții (cu *Salmonelle, Escherichia coli* enterotoxigen și enterohemoragic și altele).

În forma tipică evoluția este de tip autolimitant.

Incubația este scurtă, între 1 și 3 zile, maximum 7 zile.

Boala începe aproape în toate cazurile cu manifestări digestive, foarte repede asociindu-se și manifestări de suferință generală. Astfel, de la debut apar crampe abdominale și scaune din ce în ce mai moi și mai frecvente, aspectul acestora fiind fecaloid în primele 12–24 de ore.

Cu o întârziere de cca. 6 ore apar slăbiciune, grețuri și vome, febră și curbatură, starea de rău general putând chiar depăși în intensitate manifestările digestive.

Într-o etapă evolutivă ulterioară scaunele își modifică aspectul devenind rapid caracteristice:
- frecvente (între 4–6 și peste 20 în 24 de ore);
- în cantitate redusă (aproximativă la circa 30 grame);
- afecaloide (prin stagnarea tranzitului intestinal);
- cu aspect inflamator pur (seromucoase, alteori mucopurulente sau mucosanghinolente), ceea ce se poate recunoaște prin absența mirosului fecaloid.

În mod caracteristic aceste scaune alternează cu tenesme rectale.

În ciuda conținutului sanghinolent (de la aspectul cel mai frecvent de „spălătură de carne" până la aspectul net hemoragic) pacientul *nu acuză dureri anorectale*, ci doar, cel mult, o senzație de iritație-usturime în cazurile cu scaune deosebit de frecvente.

La sugari se poate ajunge rapid la deshidratare importantă.

Examenul obiectiv este destul de sărac în formele necomplicate cu deshidratare. Destul de sugestive pentru diagnostic se pot întâlni:
- limbă saburală, martoră a stării de inflamație difuză a mucoasei;
- sensibilitate abdominală mai accentuată în fosele iliacă stângă (unde se poate simți de cele mai multe ori un sigmoid spastic și intolerant, „coarda colică") și dreaptă, unde se simte cecul destins prin stază și dureros la apăsare. La aceasta se asociază frecvent o jenă în regiunea epigastrică, explicată prin însumarea unei afecțiuni gastrice precedente îmbolnăvirii (mai rar dureroasă la apăsare) cu sensibilitate la palparea colonului transvers iritat (mai frecvent). Cele trei puncte dureroase se proiectează pe peretele abdominal în forma literei grecești lambda (l) sau ca emblema automobilelor Mercedes, de Y întors;
- examinarea scaunului emis de bolnav se recomandă a fi făcută asupra întregului și nu a unui eșantion recoltat de bolnav. Se vor aprecia volumul, consistența, conținutul inflamator, chiar sanghinolent, dar afecaloid.

Evoluția bolii este către vindecare, chiar și în cazurile netratate (deși mai lentă și cu riscul cronicizării sau a portajului cronic de germeni).

În absența tratamentului corespunzător evoluția marchează o scădere treptată a numărului de scaune și modificarea pe nesimțite a aspectului acestora, într-un interval de 1–2 săptămâni de la debut. Convalescența poate fi martora unor recăderi clinice sau a unor evoluții ondulante, provocate de greșeli alimentare sau fără cauze aparente.

Autorii clasici descriau posibilitatea evoluției către forme cronice de boală, în 3–4% dintre cazurile netratate, forme manifestate prin repetarea puseelor aparent acute de boală, cu degradarea lent progresivă biologică a bolnavului. Sub tratament complex, boala se vindecă rapid și fără sechele.

Alte forme clinice deja amintite sunt:
- formele fruste sau ușoare, cu tablou de enterocolite simple (scaune apoase în număr mic în 24 de ore și fără afectarea importantă a stării generale, de obicei „purtate pe picioare"). Proporția este variabilă, putând ajunge chiar la 40% din cazuri. Se vindecă rapid și spontan, rămânând de regulă nediagnosticate. *Reprezintă componenta cea mai mare a rezervorului de infecție, importanța epidemiologică fiind dată de absența diagnosticului corect și a tratamentului antibiotic de sterilizare;*
- formele atipice – deși mai rare (1–20%) comportă același risc epidemiogen prin absența diagnosticului etiologic. Aici pot fi încadrate și formele ce simulează toxiinfecțiile alimentare (în cazul focarelor cu mai mulți bolnavi infectați concomitent);
- formele severe au fost descrise mai ales la sugari și copii mici, prin sindromul de deshidratare, dar și prin deprecierea biologică rapidă consecutivă perturbării schemelor de alimentație (componenta iatrogenă uneori foarte mare) cu letalitate între 5 și 10%.

La adult au fost descrise forme toxice, chiar letale, doar în cazul dizenteriei cu *Sh. dysenteriae (shiga)*. La noi în țară acest germen a dispărut după anii 1916–1918, dar în perioada primului război mondial în oastea română din Moldova s-au înregistrat mai multe morți prin dizenterie și tifos decât prin glonț. Forme ceva mai severe au fost descrise și în cazul *Shigellei large-sachs*.

– forme obișnuit atenuate și deseori necaracteristice au fost descrise în cazurile de infecție cu *Shigella schmitzii* – rară la noi în țară.

22.6. Complicații

Formele comune de boală și în condițiile unui tratament corect, nu dau complicații. Au fost semnalate, totuși:

– complicații secundare leziunilor intestinale cronice – sindrom de malabsorbție până la atrepsie la copii, caşexie la adulți, anemii, avitaminoze și un întreg șir de boli cauzate de deficiența secundară de apărare (bronhopneumonii, stafilococii cutanate etc.).;

– complicații la distanță după vindecarea aparentă – starea de portaj de germeni, fie pasageră, fie cronică, colite cronice, dispepsii rebele etc.;

– artrita reactivă, cunoscută și ca sindrom Fiessinger-Reiter-Leroy, care nu este specifică, putând apărea și după alte infecții prin mecanism imunologic.

22.7. Diagnostic

22.7.1. Diagnosticul pozitiv

Pare ușor dar, din cauza multiplelor forme atipice sau inaparente, ca și a posibilității ca și alte infecții să dea un tablou clinic dizenteriform, riscul de eroare este foarte mare. De aceea diagnosticul pozitiv trebuie să coroboreze toate argumentele:

– epidemiologic (neobligatoriu) – în condiția unui contact apropiat cu un bolnav cunoscut sau în cazul unor focare în colectivități;

– clinic, prin evoluția clinică bifazică (inițial ca enterocolită acută febrilă și apoi cu scaunele caracteristice interesând porțiunea distală a colonului) și pe aspectul controlat vizual al scaunelor (mici, frecvente, afecaloide, cu aspect inflamator) alternând cu tenesme rectale;

– de laborator (obligatoriu). Fără o valoare definitorie semnalăm existența unor alterări ale testelor de inflamație (VSH ușor accelerată, uneori leucocitoză), ca și perturbarea posibilă a valorilor serice ale ureei și electroliților (în stările de deshidratare).

De mult mai mare valoare diagnostică sunt determinările bacteriologice.

Recoltarea pentru coprocultură se poate face din scaunul emis într-un vas steril, sub control vizual pe rectoscop sau orb pe sondă Nelaton din amputa rectală. Dacă nu este posibilă însămânțarea produsului în aproximativ 30 de min. de la recoltare, este recomandat ca recoltorul să fie menținut într-un lichid de conservare până la laborator (mediul Cary-Blair).

Însămânțarea se va face pe medii selective (Istrati-Maitert, Leifson, mediul BTB cu albastru de brom tymol etc.) și de diferențiere. Mediile se incubează la termostat 24 de ore, germenii crescând rapid.

Identificarea parcurge mai multe etape:

– identificarea culturală (coloniile de *Sh. Flexner* emană un miros acrișor ca de spermă, ușor de identificat);

– metode serologice pe lamă, prin aglutinare cu antiseruri specifice pentru fiecare serotip circulant;

– metode biochimice fermentative;

– metode biologice (nu se mai fac) prin testul Szereny (inocularea în sacul conjunctival la cobai duce la formarea unei keratoconjunctivite specifice, datorată acțiunii citopatogene directe asupra mucoasei). Testul nu este foarte specific, putând fi pozitiv și în cazul altor germeni – cum este *E. coli* enterotoxigen.

Coproculturile au rata de pozitivitate cea mai mare în perioada acută, rata scăzând pe măsura învechirii bolii, astfel că există posibilitatea ca o singură coprocultură să dea rezultate negative. Se recomandă repetarea investigației.

În cazul unor forme clinice suspecte, dar cu coproculturi negative, se poate face și investigarea mucoasei rectale și sigmoidiene prin rectoscopie. Metoda are mai degrabă valoare de diferențiere a altor cauze locale de sângerare sau inflamație cronică.

Pentru identificarea excretorilor cronici – ca și a formelor atipice de infecție, în URSS a fost propus un test intradermic cu un extract antigenic de *Shigelle* („Dysenterin"). Tot printre metodele de excepție figurează și tiparea fagică a germenilor izolați în vederea reconstituirii traseului epidemic al germenului în cauză.

22.7.2. Diagnosticul diferențial se poate face, plecând de la semnul sau simptomul dominant, cu:

– alte boli diareice, acute sau subacute, infecțioase sau nu – enterocolite simple, „diareea călătorilor", diarei virale (mai ales la copii), diarei disenzimatice și gastrogene ale adulților și vârstnicilor, colonul iritabil decompensat, falsa diaree a constipaților cronici, diareea radică (după cobaltoterapie locoregională) cu alte infecții intestinale (cu *Salmonelle, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica* etc.), diareea post abuz de laxative;

– cu diareile de însoțire a altor afecțiuni abdominale sau la distanță (apendicite acute, ginecopatii cronice și mai ales acute – ca ruptura de trompă prin avort tubar, iar la copii în cazul unor otite supurate, pneumorii etc);

– cu diareile simptom în cursul unor alte boli infecțioase de sine stătătoare (botulism la debut, trichineloză la debut, unele forme de gripă, rujeolă etc.);

– afecțiuni intestinale înalte cu scaune mucosanghinolente. La adult intră în discuție mai frecvent colita mucomembranoasă și

ulceronecrotică (ușor de diferențiat dacă se examinează întregul bol fecal, care este mult mai abundent decât cel dizenteric), infarctul de mezenter, tumorile înalte (de colon ascendent și transvers), boala Crohn și chiar tuberculoza intestinală. La copii trebuie diferențiată inva-ginația intestinală, sindromul hemoragicouremic dat de anumite tulpini de *E. coli* enterohemoragic și, mai rar, tumorile sau malformațiile de intestin, angiomatoza intestinală etc.;

– afecțiuni distale ce produc sângerare la nivel rectosigmoidian – hemoroizi interni și fisuri anale (sângele apare la exteriorul bolului sau după defecare), tumori benigne (polipi) sau maligne ulcerate rectosigmoidiene, corpi străini intrarectali (inclusiv fecaloame), traumatisme și rectite erozive (în cazul coitului anal la homosexuali sau la femei sodomizate) etc.;

– hemoragii digestive inferioare dar înalte – cum apar în febra tifoidă, în unele cazuri de hepatite severe cu sindrom hemoragipar, vasculopatii diverse, leucoze acute cu trombopenii severe sau alte boli ale trombocitelor etc.

În majoritatea acestor cazuri se poate recurge la rectosigmoidoscopie, fibroscopie sau irigografie – ori de câte ori se ridică suspiciunea în cauză.

22.8. Tratament

Ca și în cazul celorlalte boli diareice prezentate anterior, tratamentul este complex, cumulând măsuri igieno-dietetice, etiologice, simptomatice și – în cazurile severe – patogenice.

Măsurile igieno-dietetice nu trebuie să lipsească. În primul rând, dizenteria fiind o boală cu spitalizare și tratament obligatoriu la noi în țară, *orice caz suspect trebuie izolat în spital, în condiții care să prevină infecțiile nosocomiale* (în camere cu anexe separate, cu dezinfecție continuă și terminală).

Repaosul la pat este necesar în perioada febrilă; ulterior doar în cazurile cu evoluție mai severă, cu deshidratare sau astenie mare prin pierderi electrolitice sau toxică.

Dieta trebuie să fie progresivă, ținând pasul cu toleranța digestivă și cu evoluția clinică, după modelul prezentat în cazul toxiinfecțiilor alimentare.

Tratamentul etiologic este obligatoriu (conform directivelor în vigoare ale Ministerului Sănătății, în vederea sterilizării). Alegerea preparatului antibacterian trebuie să aibă în vedere mai multe criterii:

– sensibilitatea germenului în cauză. Ideal, aceasta poate fi cunoscută prin efectuarea unei antibiograme minimale pentru fiecare tul-pină izolată, ceea ce necesită timp și costuri suplimentare care pot întârzia tratamentul, scăzând șansele de eficiență. În practica clinică se recurge la antibiograme în toate cazurile la copii și doar în cazurile aparent rezistente clinic sau cu portaj verificat după un prim tratament în cazul adulților;

– vârsta și statusul biologic al pacientului, în vederea respectării unor eventuale contraindicații pentru anumite antibiotice;

– vechimea bolii în momentul începerii tratamentului. Astfel, în cazurile prezentate în primele trei zile de la debut se poate încerca un tratament rapid, chiar în doză unică. Nu toate antibioticele se pretează la astfel de scheme rapide;

– biodisponibilitatea preparatului. Se preferă antibioticele resorbabile din intestin, având capacitatea de a acționa și asupra germenilor din submucoasă sau din rețeaua limfatică subseroasă.

Pacienții adulți, fără tare organice esențiale (insuficiență renală, în special), *internați în primele trei zile de la debutul aparent* al bolii, pot fi tratați în schemă rapidă („stoss-terapie"), în scheme de tratament scurt de 24 de ore sau chiar în doză unică. Pot fi astfel administrate:

– **Tetraciclină** 4 grame în 24 de ore (trei doze la 12 ore interval, la început 2 grame, apoi câte 1 gram) sau 2,5 grame într-o singură administrare (atenție, este contraindicată la persoanele alergice la Tetraciclină);

– **Acid nalidixic**, 2,5 grame o dată;

– **Ciprofloxacină** (sau altă fluorochinolonă), 1 gram odată;

– **Cotrimoxazol**, 6 comprimate o dată.

Cu astfel de scheme eficiența este apreciată la 85–90% dintre cazurile tratate, dar scade pe măsura învechirii bolii. Nu pot fi aplicate în cazurile gravidelor bolnave.

Cazurile internate mai târziu, după a treia zi de la debut, nu mai răspund în aceeași măsură la stoss-terapie. În aceste cazuri se preferă administrarea în scheme de 3–5 zile cu:

– **Tetraciclină** 0,5 g la fiecare 6 ore;

– **Negram** 0,5 g la 6 ore;

– **Cloramfenicol** 0,5 g la 6 ore;

– **Cotrimoxazol** 2 cp. la 12 ore;

– **Ciprofloxacină** 0,5 g la 12 ore.

Copiii și gravidele bolnave pot fi tratați fie cu betalactamine cu spectru lărgit **(Ampicilină, Amoxicilină, Augmentin, Cefalexină)**, fie cu preparate neresorbabile din intestin (**Furazolidon** 1 cp. la 6 ore, **Colistină** 500.000 u la 6 ore la adult, 50.000 u/kg corp pe zi la copii).

Eficiența tratamentului antibiotic nu poate fi apreciată doar pe datele clinico-evolutive, remisiunea clinică putând surveni doar după măsurile igieno-dietetice luate sau chiar spontan. De aceea la 24 de ore după ultima doză se va efectua prima coprocultură de control. Normele emise de Ministerul Sănătății obligă la trei coproculturi la 24 de ore interval între ele pentru toți bolnavii, din care primele 2 să fie efectuate înainte de externarea bolnavului iar a treia de către laboratorul inspectoratului de sănătate publică). În cazul persoanelor ce activează în sectoare de foarte mare risc epidemiologic (alimentație publică, distribuția apei potabile, colectivități închise – mai ales de copii) se va respecta efectuarea în spital a celor trei coproculturi de control.

Pacienții cu dizenterie cronică necesită scheme de tratament mai lungi și uneori în asociere, recurgându-se cu succes la aplicarea locală prin clisme medicamentoase cu julep gumos și Furazolidon, zilnice sau la două zile, în total 7–10 aplicații.

Excretorii cronici de *Shigelle* vor fi tratați ca și bolnavii prezentați cu întârziere, cu scheme normale de tratament cu antibiotice, timp de 4–5 zile. Alegerea preparatului obligă în aceste cazuri la cercetarea in vitro a sensibilității tulpinei izolate, prin antibiogramă.

Măsurile patogenice sunt necesare doar în cazurile severe sau complicate. Ca și în cazul celorlalte boli diareice severe deja prezentate, se impune rehidratarea și refacerea fondului de electroliți.

Formele hipertoxice sau cu dezechilibre cardiocirculatorii beneficiază de corticoterapie în cură scurtă de 2–3 zile, în funcție de evoluție.

Terapia simptomatică cuprinde anticolinergice care sedează spas-mele intestinale, Metoclopramid și diverse antiemetice pentru sedarea greșturilor și vomismentelor și chiar pansamente intestinale de tipul bismutului coloidal sau al oxichinoleinelor halogenate cu efect slab antibacterian și mai ales calmant asupra mucoasei inflamate.

22.9. Profilaxie

Fiecare caz de boală va fi spitalizat, cu efectuarea în focar a dezinfecției terminale și a anchetei epidemiologice (aceasta presupune cercetarea bacteriologică a unor mostre de apă sau alimente, a persoanelor implicate în prepararea alimentelor, a situației la contacți).

Purtătorii identificați de germeni vor fi spitalizați în vederea tratamentului de sterilizare, iar contacții vor fi supravegheați pe o durată de 7–8 zile. Se poate recurge la chimioprofilaxie în anumite focare (colectivități închise de bolnavi psihici, bătrâni, copii, militari în termen etc.).

Foștii pacienți sau excretori de germeni tratați pot fi reprimiți în sectoarele de activitate cu mare risc epidemiologic, dar vor fi cercetați bacteriologic în plus înainte de revenirea la lucru.

În aceste sectoare se vor respecta normele naționale de control al sănătății personalului prin examene clinice și bacteriologice periodice, ca și normele cunoscute de igienă a alimentației.

În localitățile rurale, în special, se va milita pentru introducerea alimentației centralizate cu apă. Dacă aceasta nu este posibilă, toate sursele de apă potabilă trebuie cercetate bacteriologic periodic, iar amplasarea latrinelor trebuie să respecte normele cunoscute de distanță și adâncime față de sursele de apă.

Există și o profilaxie specifică, deși nu se aplică în condiții normale. Este vorba de vaccinul antidizenteric produs de Dr. Istrati, cu un vaccin de administrare orală ce conține o tulpină vie atenuată de *Shigella.* Nu se aplică din cauza complianței relativ mici (necesită cel puțin 4 administrări) și eficienței relativ scurte (cam 6 luni și doar pentru serotipul în cauză). Previne boala clinică, nu și starea de portaj. În ciuda acestor limite, reprezintă o soluție de mare eficiență de masă în condiții speciale de risc (calamități naturale, inundații, războaie), când numai clorinarea apei potabile nu mai este eficientă.

Capitolul 23

DIZENTERIA AMOEBIANĂ (AMOEBIASIS)

Este una dintre multiplele forme de exprimare clinică a infestării organismului uman cu protozoarul ***Entamoeba histolytica.*** Termenul global de *amoebiază*, stare ce definește infestarea, cuprinde și alte entități clinice, majoritatea reprezentând complicații sau forme mai rare consecutive bolii intestinale. **Tabelul nr. 24** prezintă totalitatea formelor clinice întâlnite la om.

Tabelul nr. 24 – Sindroame clinice produse de infecția cu *E. histolytica*

Localizarea	Forma clinică
Manifestări intestinale	Infecția asimptomatică Infecție simptomatică neinvazivă Rectocolita acută (Dizenterie) Colită fulminantă perforantă Megacolon toxic Colită cronică nondizenterică Amoebomul Ulcerație perianală
Manifestări extraintestinale	Abcese hepatice Complicații ale abceselor hepatice (peritonite, pericardite, pleurezii) Abcese pulmonare Abcese cerebrale Boală genitourinară

După aprecieri OMS, amoebiaza afectează peste 50 de milioane de persoane pe glob, cu decese între 40.000 și 100.000 anual. Este considerată de departe boala cu morbiditatea cea mai mare în țările cu climat tropical și subtropical. În țările temperate îmbracă forme mai blânde sau asimptomatice rămase nediagnosticate și cu evoluție cronică.

23.1. Definiție

Este o boală acută specific umană produsă de un protozoar *(Entamoeba histolytica)*, manifestată prin tulburări acute de tranzit de tip enterocolitic și prin apariția în scaun a sângelui și a mucusului, expresie a ulcerațiilor mucoasei intestinale. Boala se poate vindeca spontan, aparent sau complet, dar în absența tratamentului etiologic poate determina complicații prin diseminarea secundară a agentului patogen la distanță de poarta de intrare. Nu lasă imunitate.

23.2. Etiologie

Entamoeba histolytica aparține clasei Rhizopode, genul Entamoeba, al cărui ciclu biologic parcurge 4 stadii de existență:

– ***trofozoitul*** (12–50 mm, prezent în țesuturile infestate și în lumenul intestinal, cunoscut și ca formă magna a amoebei);

– ***precystul;***

– ***cystul*** (10–14 mm, prezent în fecale; formă de circulație în natură și singura capabilă să infesteze o nouă gazdă, fiind rezistent la acțiunea litică a sucului gastric);

– ***metacystul*** (formă multinucleată prin eclozarea cistului după ce ajunge în intestin).

Prin tehnici speciale de laborator s-au descoperit în lume 22 de specii (zimodeme), dintre care doar 9 sunt patogene. Caracterele de patogenitate sunt dificil de recunoscut și necesită tehnici pretențioase (PCR de exemplu) dar, în practică, prezența eritrocitelor în interiorul trofozoitului sugerează patogenitatea (numai cel patogen fiind hematofag).

23.3. Epidemiologie

Singura gazdă animală este omul, receptivitatea fiind generală. Omul, ca unic rezervor de infecție – sub formă de bolnav acut sau cronic și de purtător sănătos – elimină fecal și trofozoiți care se distrug rapid în afara organismului și cysti, care supraviețuiesc în apă și la suprafața solului 1–2 săptămâni și uneori luni de zile (în condiții favorabile de temperatură și umiditate).

Durata perioadei de contagiozitate este variabilă, necunoscută.

Calea principală de transmitere este fecal-orală, deși s-a acceptat și calea sexuală la homosexualii bărbați.

Boala are răspândire endemică în zonele tropicale, între paralela 40 în emisfera nordică și paralela 30 în cea sudică. Poate determina mici focare sau cazuri sporadice de contact direct, dar și la distanță, cistii fiind vehiculați de vectori (muște) sau curenți de aer, alimente sau apă. Există și epidemii hidrice, explozive.

În zonele temperate boala apare sporadic, mai ales prin import. Predomină formele inaparente, ceea ce explică apariția anticorpilor specifici la o proporție importantă de persoane (până la 15–17%).

23.4. Patogenie

Nu s-a căzut de acord asupra posibilității ca unele specii nepatogene de *E. histolytica* să dobândească patogenitate în condiții de apărare scăzută (la gravide și lehuze, la imunodeprimați) sau prin coabitare intestinală cu alți germeni care le-ar spori virulența *(E. coli, Enterobacter* ș.a.) prin sensibilizarea mucoasei sub acțiunea inflamatorie proprie.

Cystii rezistă acidității gastrice și, ajunși în intestin, vor da naștere la metacysti, care la rândul lor clivează cu realizare de forme vegetative, trofozoiți; aceștia vor dezvolta leziuni caracteristice ale mucoasei pe toată întinderea sa (inclusiv în apendice), dar cu predominanță în cec, colon descendent, sigmoid și ampula rectală. La rândul său, bolnavul va elimina fecal paraziți, cu închiderea ciclului.

Trofozoiții penetrează – prin mișcări amoeboide și prin activitate proteolitică – mucoasa și submucoasa, determinând printr-o acțiune toxică directă leziuni necrotice, ulcerative, care avansează dinspre profunzime spre lumenul intestinal.

Ulcerațiile au contur bine delimitat, fiind acoperite de mucus, puroi și exsudație sanghinolentă. În profunzime au tendința să se extindă lateral, disociind tunicile peretelui până în subseros, unde poate dezvolta un abces de dimensiuni mult mai mari decât ulcerația vizibilă la nivelul mucoasei (aspect comparat clasic cu butonul de cămașă). De multe ori abcesele determină peritonite secundare.

Ulcerația se poate închide, dar abcesele persistă și pot fuza cu diseminare limfatică și/sau hematogenă și cu dezvoltarea ulterioară a unor abcese metastatice (hepatice, pulmonare, cerebrale etc).

Inflamația cronică poate duce la cicatrizări retractile sau prin granulare excesivă, la formarea de tumori inflamatorii (amoeboame) ce predomină în lumenul intestinal, cu manifestări de tip obstructiv sau hemoragic, dificil de diagnosticat.

Pe parcursul bolii apar unii anticorpi serici dar fără capacitate protectoare.

23.5. Tabloul clinic

Infecția clinic manifestă parcurge etapele binecunoscute.

Incubația este variabilă, de 2–4 săptămâni.

Faza de invazie începe insidios cu manifestări generale (astenie, stare de rău, inapetență), la care se adaugă scaune moi, necaracteristice.

Faza de stare începe după 7–10 zile, odată cu apariția scaunelor caracteristice mucosanghinolente, a tenesmelor și durerilor abdominale de tip colicativ sau difuze pe cadrul colic.

Scaunele sunt frecvente. În perioada inițială pot fi parțial fecaloide și cu un conținut mare de mucus. Treptat scaunele devin afecaloide, cu conținut doar mucosanghinolent.

Durata perioadei de stare este variabilă. Spontan scaunele se răresc, redevin fecaloide și pacientul își recapătă o stare de sănătate

aparentă, remisiunea clinică fiind compatibilă cu starea de portaj cronic și cu riscul unor complicații ulterioare dintre cele mai severe.

De cele mai multe ori, evoluția este ondulantă, pe o durată de ani sau zeci de ani, marcată de remisiuni și recăderi alternative (posibile datorită absenței imunității naturale).

În unele cazuri apar și afectări cutanate de vecinătate sub formă de ulcerații perianale sau genitoperineale, uneori chiar la distanță, și chiar abcese în țesuturile profunde (fesiere, ischiorectale, lombare etc.).

Există forme atipice, interpretate ca simple enterocolite, dar și cazuri fulminante, cu leziuni perforante, rapid complicate și deseori letale.

23.6. Diagnostic

De mare importanță sunt informațiile epidemiologice care, însă, nu sunt oferite spontan de pacient, ci trebuie obținute prin întrebări țintite în cazul unor simptome sugestive.

Coprocitograma trebuie efectuată cât mai rapid după recoltarea produsului, și după tratarea eșantionului în soluție salină. Se pot observa trofozoiții vii, mobili. După moartea lor – în cazul examinării tardive, aceștia nu mai pot fi recunoscuți, semănând cu leucocitele. Simpla prezență a trofozoiților nu este suficientă, *ci se impune recunoașterea caracterului de patogenitate – prezența hematiilor fagocitate în interiorul acestora.*

Este posibilă și cultivarea amoebelor, cu rol diagnostic major în cazurile necaracteristice sau pentru depistarea purtătorilor și bolnavilor cronici – care nu elimină în scaun trofozoiți, ci numai cysti. În unele țări se recomandă ca metodă de screening de rutină.

Rectosigmoidoscopia poate fi fals negativă, leziunile mai înalte scăpând unei examinări de rutină. Are însă mare valoare în diagnosticul unor cazuri particulare, permițând biopsierea unor fragmente de mucoasă din leziunile suspecte.

Serodiagnosticul (ELISA, hemaglutinarea pasivă indirectă) este folosit mai ales pentru diagnosticul cazurilor atipice, de import – din zonele temperate mai ales, ca și al complicațiilor la distanță (abcesele hepatice sau cu alte localizări).

23.7. Tratamentul

Măsurile igieno-dietetice sunt de mare importanță. Internarea este obligatorie, cu declarare nominală. Se impune repaos la pat pe durata fazei de stare, iar dieta este adaptată astfel încât să menajeze leziunile intestinale și să asigure aportul necesar de lichide, nutrienți, electroliți și vitamine.

Terapia urmărește în primul rând eradicarea infecției. Preparatele cu activitate amoebicidă și schemele cele mai uzitate sunt figurate în **tabelul nr. 25**.

La nevoie se recurge și la terapie patogenică și de substituție.

Tabelul nr. 25 – Scheme de tratament în amoebiază (dozele sunt precizate în subsol)

Forma clinică	Tratament de elecție	Soluții alternative
Infecția asimptomatică	Diloxanid furoat	Iodoquinol sau Paromomicină
Enterocolita	Metronidazol plus Diloxanid furoat (Iodoquinol)	Diloxanid furoat (sau Iodoquinol) plus Tetraciclină (Paromomicină) urmată de Cloroquină
Dizenteria amoebiană	idem Dacă este necesară terapia parenterală la început se administrează i.v. urmat de administrarea orală de Metronidazol și Diloxanid furoat	O Tetraciclină plus Diloxanid furoat (sau Iodoquinol) urmate de Cloroquină – sau dehidroemetină (sau emetină) urmată de preparatele anterioare
Abces hepatic	Metronidazol plus Diloxanid furoat sau Iodoquinol urmată de Cloroquină	Dehidroemetină sau emetină urmată de Cloroquină plus Diloxanid furoat sau Iodoquinol
Infecție extraintestinală sau amoeboame	idem dar fără Cloroquină	idem dar fără Cloroquină

Dozele sunt următoarele:

– Diloxanid furoat – 500 mg x 3/zi la mese/ 10 zile;

– Iodoquinol – 650 mg x 3/zi/ 21 zile;

– Paromomicină – 25–35 mg/kg/zi (maxim 3 g/zi) în 3 doze după mese/ 7 zile;

– Metronidazol – 750 mg x 3/zi/ 10 zile;

– Tetraciclina – 250 mg x 4/zi/ 10 zile. În cazurile severe se va administra o doză dublă în primele 5 zile;

– Cloroquina – 500 mg (sare)/ zi pentru 7 sau 14 zile;

– Dehidroemetina sau emetina 1 mg/kg/zi s.c. sau i.m.

23.8. Profilaxia

După izolarea bolnavului la spital se vor supraveghea contacții, prin examen repetat clinic și coproparazitologic.

Persoanele care se deplasează în regiuni endemice nu pot fi protejate nici prin vacinare și nici prin chimioprofilaxie eficientă. Trebuie să respecte ***cu maximă rigurozitate*** măsurile de igienă personală și alimentară cunoscute. Se va consuma doar apă fiartă și răcită, cafea sau ceaiuri fierte, sucuri industriale pasteurizate, apă carbonatată (cu pH acid).

Clorinarea apei de rețea nu omoară cystii, se va evita orice formă de consum al apei autohtone (cuburi de gheață, spălarea fructelor și legumelor etc.).

Capitolul 24

BOTULISMUL

24.1. Definiție

Este o boală acută severă determinată de neurotoxina botulinică, care ajunge în organism fie ingerată cu unele alimente contaminate cu *Clostridia botulinum*, fie elaborată la nivelul unor plăgi infectate cu aceasta, și se manifestă caracteristic prin paralizii periferice extensive cu risc letal prin paralizie ventilatorie. La supraviețuitori paraliziile se remit tardiv, iar boala nu lasă imunitate.

S-au descris la om mai multe tipuri clinice de botulism:

– **neurointoxicația acută**, forma cea mai frecventă, prezentată în detaliu;

– **botulismul plăgilor** – rar, prin infectarea cu spori a unor plăgi traumatice murdărite cu pământ; paraliziile se manifestă inițial la nivelul membrului afectat, cu generalizare ulterioară;

– **botulismul infantil** – descris la sugarii hrăniți mixt sau artificial, la care este folosită mierea de albine pentru îndulcirea preparatelor; mierea aduce și spori (purtați de praf și de albine). Se manifestă printr-o degradare biologică treptată a copilului, cu inapetență, meteorism abdominal și constipație rebelă și, tardiv, cu paralizii ale nervilor cranieni (deglutiție dificilă, voce atonă) și spinali – cu hipotonie, paralizii, stare letargică și asfixie prin insuficiență ventilatorie. Moartea poate surveni prin stop și la copiii sub ventilație asistată.

24.2. Etiopatogenie

Clostridia botulinum este un bacil anaerob sporulat teluric, Gram pozitiv. Există 8 tipuri distincte serologic (A, B, C.1 și C.2, D, E, F și G), fiecare elaborând o exotoxină proprie, cu antigenitate separată de celelalte.

Nu toate sunt patogene pentru om, doar toxina A (cea mai puternică, cu răspândire predominantă pe continentul american), B (mai puțin toxică, întâlnită în Europa și la noi în țară) și E (cea mai puțin toxică, întâlnită după ingestie de pește). Toxina F este întâlnită foarte rar și are o patogenitate redusă.

Formele vegetative se întâlnesc în intestinul unor ierbivore și la unii pești.

Ajunse la suprafața solului dezvoltă forme de rezistență – sporii (cu mare rezistență în condițiile naturale). Sporii pot contamina unele alimente vegetale și mai ales carnate. Dacă acestea vor fi conservate necorespunzător (fără să se procedeze la o sterilizare corectă, cum este cazul păstrării prin afumare, sărare etc.), sporii găsesc condiții propice de eclozare; formele vegetative apărute elaborează exotoxina ce va fi prezentă în aliment, cu posibilitatea de a fi imediat resorbită din intestin după ingestia alimentului în cauză.

Toxina botulinică este cea mai puternică în scara biologică din câte se cunosc. Cu 1 gram pot fi omorâți 2.000 de oameni – figurând în arsenalul armelor biologice. Este o toxină *termolabilă* se denaturează prin încălzire la peste 65 de grade, iar prin fierbere la 100 de grade – în 10 minute.

Deci boala apare numai dacă se întâlnesc cele 2 condiții principale:

– conservare fără sterilizare a alimentului;

– ingestie în starea naturală a alimentului, fără preparare termică.

După ingestie se resoarbe cu rapiditate (încă din cavitatea bucală) și se fixează ireversibil pe butonii sinaptici ai plăcilor motorii (sinapsa terminală a nervilor motori cranieni și spinali), unde va bloca refacerea mediatorului natural – a acetilcholinei. Prin aceasta se întrerupe transmiterea influxului nervos, ceea ce duce la paralizia de lungă durată a fibrei musculare striate în cauză.

Paralizia este reversibilă după un timp (3–6 săptămâni) nu prin desfacerea sau degradarea toxinei, ci *prin apariția unor noi butoni sinaptici* care vor prelua funcția celor blocați. De asemenea, toxina fixată pe substratul biologic nu mai poate fi eliberată sau degradată nici medicamentos și nici prin antitoxina administrată bolnavului.

Tabloul clinic va fi dominat de paraliziile progresive în intensitate și extindere, simulând, cel puțin la început, miastenia gravis. Implicarea SNC este rară și fără semnificație.

24.3. Epidemiologie

Boala apare după ingestia în stare naturală a unor preparate carnate (mai ales casnice, rar industriale) conservate fără preparare termică corectă, ceea ce permite persistența sporilor în condiții propice de temperatură, umiditate și anaerobioză. Este vorba de jamboane, costițe, cârnați etc. afumate sau sărate și, mai rar, de carne de porc prăjită (dar insuficient) și păstrată înnecată în untură, aceasta păstrând în interior un mediu anaerob perfect. Pot intra în discuție și unele conserve industriale la care procesul de sterilizare a fost defectuos (mai ales de carne de pește), ca și unele alimente vegetale conservate (gogoșari, castraveți, spanac).

Eclozarea sporilor cu apariția formelor vegetative și elaborarea ulterioară a toxinei în aliment *nu modifică în nici un fel calitățile organoleptice ale preparatului* (deși au fost descrise și unele enzime proteolitice secretate de unii bacili botulinici), ceea ce permite consumul fără nici un fel de avertizare.

Este o boală cunoscută pe tot globul; apare sporadic în focare familiale și rar sub forma unor izbucniri epidemice mai întinse – în cazul unor alimente puse în consumul larg prin unități comerciale.

24.4. Tabloul clinic

Primele manifestări clinice apar după o incubație care variază cu cantitatea de toxină ingerată. Poate fi scurtă (12 ore), dar și lungă, de câteva zile. De cele mai multe ori debutează cu unele manifestări digestive ușoare, neremarcate de pacient sau trecute cu vederea (greață, unele dureri abdominale, chiar câteva scaune diareice, apetit scăzut).

Odată cu apariția paraliziilor, pacientul a intrat în faza de stare. Caracteristică este progresia lor, atât ca intensitate cât și ca extensie, ***de sus în jos.*** Primele manifestări apar la nivelul nervilor cranieni, în special oculomotori. Pacientul prezintă ptoză palpebrală, diplopie cu strabism, paralizia acomodării la distanță (prin afectarea fibrelor vegetative din perechea a III-a care inervează mușchii ciliari este paralizată capacitatea de bombare a cristalinului pentru vederea de aproape). Se realizează *semnul Argille-Robertson inversat* (deoarece se menține nealterată acomodarea la lumină a pupilei). Se poate ajunge la oftalmoplegie totală prin afectarea suplimentară a perechilor IV și VI.

Concomitent sunt afectați și nervii motori de fosă posterioară, în special glosofaringianul, cu disfonie și apoi cu paralizia deglutiției (inițial doar pentru solide, apoi totală). Mucoasa bucală este uscată, secreția salivară părând deficitară.

Paraliziile sunt simetrice și coboară treptat și la nervii spinali, interesând în ordine mușchii cefei și apoi mușchii ventilatori. Primul suferă mușchiul diafragm inervat de rădăcinile anterioare ale nervilor spinali cervicali (C.3–5) și mai târziu și intercostalii, când, fără suport ventilator, pacientul moare în asfixie.

Pot apărea și alte paralizii, ale peretelui abdominal și trunchiului (vizibile la persoanele asistate respirator) și chiar viscerale, traduse prin încetinirea tranzitului abdominal, meteorism, bloc vezical etc.

Caracteristice în tabloul clinic sunt:

– păstrarea stării de conștiență a pacientului;

– absența febrei (cât timp nu apar unele complicații prin supra-infecții bacteriene – cazul pneumoniei de aspirație, infecției urinare; – sau printr-o eventuală boală a serului);

– progresia paraliziilor (în suprafață și intensitate).

24.5. Diagnostic

24.5.1. Diagnosticul pozitiv trebuie să coreleze informațiile anamnestice (ingestia *în stare naturală* a unui aliment conservat impropriu) cu cele epidemiologice (dacă mai există cazuri similare cunoscute) și mai ales clinice.

De multe ori, în perioada inițială sau în formele fruste sau ușoare, diagnosticul se dovedește dificil, pacientul consultând mai întâi medici de alte specialități: oftalmologi (pentru perturbările de acomodare), neurologi (cu diverse suspiciuni) etc. și ajung la boli infecțioase sau chiar în secții de terapie intensivă cu mare întârziere.

Suspiciunea clinică se confirmă cu ajutorul laboratorului bacteriologic:

– cultivarea *Clostridiei botulinum* din aliment, lichid de vomă (eventual din aspirat gastric) sau fecale, deși posibilă, necesită condiții speciale de anaerobioză, greu de realizat în practică;

– identificarea și chiar titrarea toxinei botulinice în serul pacientului este metoda curentă, prin proba biologică pe șoareci de laborator. Metoda constă în injectarea serului bolnavului (recoltat steril) în doze egale, intraperitoneal, la mai multe perechi de șoareci, *unul dintre parteneri, din fiecare pereche fiind protejat în prealabil cu o doză de antitoxină botulinică cunoscută (A, B, E, F etc.)*. În 24 de ore va supraviețui un singur șoarece și anume cel protejat cu antitoxina corespunzătoare toxinei existente în ser la bolnav. Deci, supraviețuitorul identifică toxina în cauză.

Cu cât această identificare se face mai repede, cu atât cresc șansele terapeutice, existând posibilitatea administrării serului monovalent imediat ce se cunoaște tipul toxinei circulante (chiar dacă pacientul a primit inițial ser antitoxinic polivalent).

24.5.2. Diagnosticul diferențial se impune în cazurile sporadice cu:

– *alte boli infecțioase cu paralizii:*

a) – difteria (boală febrilă cu anghină albă în care apar, de asemenea tulburări de acomodare și paralizii oculare, precum și perturbări de deglutiție prin paralizia vălului palatin, cu imposibilitatea înghițirii lichidelor);

b) – poliomielita (febrilă, cu paralizii haotice, mai ales de mușchi mari, de centură, asimetrice);

c) – encefalite virale (intens febrile și cu afectarea senzoriului);

d) – meningoencefalita tuberculoasă (febrilă, sindrom meningean intens, poate avea afectări asimetrice de nervi aculomotori și glob vezical);

e) – complicații imunologice ale unor boli febrile virale (sindromul Guillain-Barré, nevrite, polinevrite, mielite transverse sau ascendente etc.);

f) – tetanosul cefalic, putând evolua cu paralizii (tetanosul Rose);

– *boli neurologice (accidente vasculare cerebrale, mielite de alte cauze, leuconevraxită, tumori cerebrale cu sindrom de hipertensiune intracraniană, boli ale măduvei, și cel mai mult, miastenia Gravis, miopatii etc.);*

– sindroame paraneoplazice (miopatii, miozite);

– intoxicații acute exogene (cu atropină, alcool metilic, ciuperci, nitriți și oxid de carbon – la copii);

– boli oftalmologice ce afectează vederea binoculară sau cea de aproape.

Evoluția este severă, cu letalitate mare, proporțională cu întârzierea diagnosticului și a tratamentului (între 20 și 50% în condițiile unui tratament complex).

24.6. Tratamentul

Botulismul este o urgență absolută, cu internare și declarare nominală imediată reglementate prin directiva Ministerului Sănătății.

Încă din momentul suspiciunii clinice se vor lua de urgență toate măsurile terapeutice, întârzierea îngreunând șansele de salvare ale bolnavului.

1. Pentru cazurile prezentate foarte repede, în primele ore de la ingestie, se poate tenta evacuarea toxinei ingerate aflate încă în tubul digestiv prin spălătură gastrică, emetice, purgative saline, clisme.

În cazul botulismului plăgilor se va efectua o curățire minuțioasă a plăgii și dezinfecția largă cu soluții oxidante și antiseptice. După aceea se administrează serul antibotulinic.

2. Cazurile prezentate mai târziu vor primi cât mai repede **ser antibotulinic polivalent** pentru a neutraliza toxina resorbită și încă liberă în circulație. Toxina fixată nu mai poate fi neutralizată.

Serul antibotulinic polivalent conține de fapt antitoxine A și B în cantități balansate în funcție de capacitatea antitoxică intrinsecă (cantitățile de pe flacon și proporțiile variază de la un produs la altul). Doza va fi calculată în funcție de greutatea corporală și gravitatea cazului (cu cât incubația este mai scurtă, cazul este apreciat mai grav), recomandările variind foarte mult de la un produs la altul. Administrarea se face o singură dată. Rareori, în cazuri severe, se mai revine după 24–48 de ore cu ser monovalent, după ce este identificată toxina din serul bolnavului.

Serul este heterolog, preparat pe cai imunizați și comportă risc de accident anafilactic, fapt ce obligă la desensibilizare – chiar minimală – înaintea administrării. Unele case producătoare au reușit un grad avansat de purificare, până aproape de despecificarea sa biologică, cu îndepărtarea din start a riscurilor de accident la proteină străină. Aceste seruri pot fi administrate și i.m. și i.v. Preparatul Institului Pasteur din Paris recomandă să se administreze zilnic până la regresia simptomatologiei (nu avem nici o experiență în acest sens).

Serul este util oricât de târziu s-ar prezenta pacientul, știind că toxina liberă circulantă poate fi găsită în ser și la 30 de zile după ingestie, datorită elaborării ei în continuare de către clostridiile ingerate care au colonizat intestinul.

3. Tratamentul patogenic are în vedere:

– forţarea transmiterii transsinaptice în cazuri foarte severe, cu preparate de guanidină hidroclorică care favorizează eliberare sinaptică de acetilcolină;

– întreţinerea homeostaziilor (echilibrele acidobazic şi hidroelectrolitic, a glicemiei, precum şi echilibrul azotat) şi a sistemelor de bază (cardiocirculator, respirator, excretor etc.).

Pentru aceasta pacientul va fi îngrijit în secţii de terapie intensivă, monitorizat şi asistat ventilator, cu sondă nasogastrică pentru asigurarea alimentaţiei naturale şi a lichidelor necesare. Acestea trebuie introduse cu picătura pentru a se evita refluarea şi inhalarea lichidelor, ceea ce ar determina riscul pneumoniei de aspiraţie;

– în cazul apariţiei febrei (prin suprainfecţii sau prin boala serului) se va discuta oportunitatea terapiei antibiotice, preferându-se asocieri bactericide şi de spectru larg.

4. Cunoscând faptul că intestinul poate găzdui în continuare *Clostridia botulinum* ingerată, care să continue elaborarea de toxină, se recomandă de la început administrarea per os a unui antibiotic de tip betalactamic pentru o perioadă de 7 zile (Penicilină V, Ampicilină, Amoxicilină sau Augmentin, eventual o cefalosporină cu spectru larg – Cloramfenicol sau Cotrimoxazol). Dozele sunt cele minimal recomandate. Aceleaşi antibiotice se recomandă – în funcţie de vârstă – şi în cazurile de la sugari.

24.7. Profilaxie

Pe lângă regulile general valabile privind securitatea preparării conservelor industriale, de mare importanţă sunt măsurile de educaţie sanitară în populaţie, în cele două direcţii principale:

– pregătirea corectă a conservelor casnice (respectarea procedurilor termice de sterilizare);

– darea în consum a alimentelor conservate numai după o prelucrare termică corectă a acestora (gen prăjire prelungită, fierbere, pregătire la cuptor etc.).

Măsurile ce se impun la depistarea unui caz de boală sunt:

– izolarea urgentă în spital;

– dentificarea alimentului în cauză şi degradarea lui;

– identificarea celorlalţi comeseni şi internarea lor pentru diagnostic şi tratament corespunzător.

În cazul botulismului plăgilor se recomandă toaleta chirurgicală corectă a plăgilor contaminate cu pământ sau cu risc secundar de infecţie.

Capitolul 25

HOLERA

25.1. Istoric

Holera a reprezentat una dintre cele mai omorâtoare boli infecţioase cu care s-a confruntat omenirea de-a lungul secolelor, cele mai cunoscute pandemii fiind înregistrate după 1817.

Prima pandemie a durat între 1817 şi 1823, boala fiind adusă în Europa de armatele deplasate în India.

A doua pandemie a pornit din zona Astrahanului - din Asia centrală şi a durat între 1829 şi 1851. Deja se înregistrează unele progrese semnificative în cunoaşterea bolii şi a unor proceduri terapeutice. Astfel, pentru prima dată apare ideea rehidratării intravenoase a bolnavilor pentru corectarea „hemoconcentraţiei lor", folosindu-se pentru prima dată ser fiziologic pentru înlocuirea lichidelor pierdute. Tot din această perioadă s-a făcut simţită ideea folosirii de soluţii saline hipertone cu adaos de alcali şi potasiu la bolnavii de holeră.

Între 1852 şi 1859 s-a conturat a treia pandemie, moment în care este remarcată prima încercare de cooperare internaţională pentru controlul holerei, prin organizarea de conferinţe. În cursul acestei pandemii este descoperit agentul patogen de către Filippo Pacini (1854) (bacterii incurbate pe care le denumeşte VIBRIO CHOLERAE).

Cea de-a patra pandemie (1863-1879) a cuprins şi Europa şi Asia cu sute de mii de decese, flagelul ridicând pentru prima oară problema contextului social - când se consideră necesară ridicarea nivelului condiţiilor de viaţă pentru stăpânirea molimei.

Şi pandemia a cincea, între 1881 şi 1896, s-a dovedit la fel de gravă.

A şasea pandemie, între 1899 şi 1923, s-a extins dinspre Asia - mai precis India şi Egipt unde erau endemice. După aceasta Europa nu s-a mai întâlnit cu holera până în zilele noastre.

Dacă agentul patogen era deja cunoscut, cu ocazia ultimelor două pandemii a fost pus în evidenţă biotipul O.1, care ulterior va fi cunoscut sub numele de vibrion „clasic".

În 1953 a fost descoperită enterotoxina holerică.

Cea de-a șaptea pandemie s-a declanșat în 1961, fiind provocată de un nou biotip denumit El Tor și a pornit din Indonezia. În prezent, în zonele endemice din Asia (India, Bangladesh) coexistă ambele biotipuri (clasic și El Tor).

În ultimii ani a fost izolată din cazurile de boală actuale tulpina Bengal O:139 (1993) care nu aparține biotipului O:1, deși dovedește caractere de patogenitate și epidemice asemănătoare sau chiar mai pronunțate decât acesta.

25.2. Definiție

Holera este o boală specific umană infecțioasă și foarte contagioasă dată de vibrionii holerici, cu transmitere fecal-orală și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă extrem de severă cu vomismente, scaune apoase abundente și foarte frecvente, ducând la deshidratare masivă și alterări majore metabolice și funcționale cu risc letal.

25.3. Etiopatogenie

Vibrionul holeric, descoperit în 1854 de Filippo Pacini, este încadrat în familia Vibrionacee, genul Vibrio, alături de vibrionii neholerici (non-aglutinabili, parahemoliticus, ș.a.). Sunt în realitate bacili Gram negativi mici (1,5 mm), extrem de mobili prin prezența unor flageli înveliți într-o membrană tecală caudală continuată cu peretele celular, căpătând o formă încurbată, ca de virgulă. Sunt aerobi (și anaerobi facultativ), preferând mediul acvatic și mai ales prezența natriului.

Structural posedă:

- un antigen flagelar H comun tuturor tulpinilor din aceeași specie;
- un antigen somatic O, care a permis clasificarea în serogrupurile:
  - O:1 - cuprinde sușele patogene și cu potențial epidemic ce dau holera;

    Au fost descrise trei serotipuri:
    - INABA (antigene A și C)
    - OGAWA (antigene A și B)
    - HIKOJIMA (antigene A, B și C)

    În acest fel un vibrion holeric este caracterizat prin serogrup (O:1), serotip (unul din cele trei) și biotip (clasic sau El Tor). Biotipurile se deosebesc între ele prin prezența hemolizei, sensibilitate fagică și rezistența la unele antibiotice.
  - grupul non O:1 – tulpinile sunt foarte asemănătoare morfologic, cultural și biochimic cu cele din grupul precedent dar, fiind lipsite de enterotoxină, determină îmbolnăviri ușoare (enterite cu posibilă diseminare sistemică pe teren imun deprimat).

În 1993 a fost identificat din acest grup, de la unele cazuri de holeră, tulpina Bengal O:139, care dovedește patogenitate și epidemicitate comparabile cu ale vibrionilor holerici O.1 și o rezistență în mediu mai mare chiar decât biotipul El Tor. Este considerat a fi o mutantă El Tor care și-a pierdut gena codantă a antigenului O.

Vibrionii holerici secretă în mediu, in vivo și in vitro, o enterotoxină (cunoscută și sub numele de HOLERAGEN) responsabilă de manifestările digestive (vezi și capitolul privitor la patogenia bolilor diareice). Ea este formată din componentele:

A1 - cea care va penetra celula intestinală și va activa adenilciclaza;

A.2 și B, care asigură adeziunea la membrana celulară și desprinderea ulterioară printr-un proces autolitic a componentei A.1.

Rezistența în mediul extern a vibrionilor holerici este dependentă în mare măsură de condițiile naturale: este slabă în condiții de căldură și lumină, ceva mai rezistent fiind biotipul El Tor. În apă rezistă cel mai mult, pe alimente până la 5 zile, iar pe obiecte între 1 și 3 zile.

Nu rezistă la antiseptice.

Sensibilitatea la antibiotice permite tratamente în doze uzuale cu tetracicline, Cloramfenicol, aminoglicozide, Cotrimoxazol și Acid nalidixic - respectiv fluoroquinolone. Se remarcă însă unele variații importante privind sensibilitatea de la o tulpină la alta, rezistența fiind și de tip plasmidic și cromozomială.

25.4. Epidemiologie

Holera este o boală endemică în unele regiuni de pe glob (India, Bangladesh), cu potențial de răspândire epidemică și pandemică - cum s-a demonstrat până în prezent. Astfel, se poate spune că *holera nu cunoaște granițe.*

Sursa de infecție este omul:

- bolnav (clinic manifest sau asimptomatic) pentru o perioadă limitată (2-3 săptămâni) în cursul bolii;
- purtător sănătos (de convalescență sau cronic) cu excreție de germeni nelimitată în timp;
- rezervor extrauman în apa unor estuare sau lacuri, probabil datorită planctonului, crustaceelor sau plantelor acvatice.

Vibrionul holeric, deși nu sporulează niciodată, pare a se păstra cel mai bine în adâncurile mărilor, într-un stadiu latent, cocoid (formă de rezistență în condițiile vitrege naturale), de la care poate reveni la o stare activă în condiții favorabile.

Transmiterea bolii este fecal-orală, prin contact direct, dar mai ales indirect prin consum de alimente sau apă contaminată. Muștele par a avea cel mai mare rol în răspândirea germenilor.

Receptivitatea este generală. Este posibil ca la naștere copiii să moștenească de la mamă unii anticorpi protectori, fapt ce explică de ce până la vârsta de 2 ani boala îmbracă forme mult mai ușoare decât la copiii mai mari.

Nu toate persoanele infectate fac forme clinic manifeste de boală; cei mai mulți fac infecții asimptomatice, cu posibilitatea de a deveni purtători latenți de germeni. Forme de boală printre cele mai grave se înregistrează la gravide, cu șoc, avort sau nașteri premature.

Boala lasă imunitate naturală. Apar anticorpi circulanți (antibacterieni și antitoxici) și la poarta de intrare, de tip Ig.A secretor. Aceasta

explică de ce în zonele endemice sunt afectați mai ales copiii (adulții având deja imunitate câștigată), spre deosebire de situația din alte zone lipsite de boală unde o eventuală epidemie afectează toate vârstele.

Mecanismul intrinsec al pierderilor de lichide și electroliți prin scaun este dat ca model pentru tipul secretor (exsudativ). În 24 de ore se pot înregistra pierderi de 15 sau chiar 20 de litri, cu hemoconcentrație secundară, scăderea volumului plasmatic circulant, antrenând secundar scăderea filtratului renal, cu insuficiență renală acută, acidoză metabolică decompensată, hipopotasemie (cu slăbiciune musculară mare), hipocalcemie (cu crampe musculare foarte dureroase), ce conduc la insuficiență miocardică cu risc letal în șoc sau stop cardiac.

25.5. Tabloul clinic

Boala debutează brusc după o incubație scurtă, de la câteva ore la un maxim de 5 zile (în medie 2-3 zile). Manifestările digestive apar fără nici o suferință prodromală, prin scaune diareice, nedureroase și cu aspect necaracteristic în primele ore, însoțite și de vărsături. Scaunele devin rapid tot mai abundente, cu aspect caracteristic de zeamă de orez (aspect ușor opalescent cu unele flocoane „riziforme").

Febra lipsește. Poate apărea hipotermie.

Consecutiv pierderilor electrolitice semnalate apar, caracteristic, slăbiciunea musculară și crampe ale musculaturii abdominale și ale membrelor.

Peste acest tablou se asociază, progresiv, semnele clinice de deshidratare:

– setea (de la primele stadii, la 3-5% din greutatea corporală);

– slăbiciunea și hipotensiunea ortostatică, pliul cutanat persistent, limba uscată, tahicardie (la 5-8% pierderi);

– oligoanurie, colaps, slăbiciune extremă, somnolență până la comă – la pierderi peste 10% din greutatea corporală.

Evoluția poate fi spontan favorabilă. În decurs de 7-10 zile se obține o remisiune treptată începând cu scăderea pierderilor (scaune mai rare și mai puțin abundente, se opresc vomismentele), urmată de revenirea tonicității musculare, a funcțiilor excretoare și circulatoare, scăderea acidozei și remiterea hipotermiei cu vindecare clinică.

A fost descrisă și o formă tifoidică, febrilă, în special în perioada a 2-a a evoluției, de remisiune clinică.

Într-un anumit număr de cazuri, proporțional cu dimensiunea pandemiei, boala poate evolua rapid letal în 1-3 zile de la debut, cu fenomene de șoc ireversibil, secundar pierderilor severe și rapide de apă și electroliți.

În sfârșit, cea mai severă formă descrisă este holera SICCA, invariabil letală - formă hipertoxică cu șoc fără să se fi instalat pierderile mari lichidiene prin scaune și vome.

Evoluția se poate complica și prin suprainfecții diverse (respiratorii, septicemice etc.).

Prognosticul - în cazurile netratate – este foarte prost, mortalitatea putând depăși 50% din cazuri (chiar 80% în anumite condiții socio-economice precare).

În cazurile tratate la timp și corect mortalitatea este ocazională, sub 1%.

25.6. Diagnostic

Suspiciunea clinică se sprijină cel mai mult pe datele epidemiologice (contact, cel mai des prin călătorii în zone endemice, cu persoane bolnave sau - indirect - prin consum în zonă de apă sau alimente contaminate) și pe datele clinice - contând mai ales volumul mare al pierderilor și aspectul caracteristic, afecaloid al scaunelor, în absența febrei.

Confirmarea este obligatorie, prin diagnostic bacteriologic:

1 – *recoltarea produsului* se face din scaunul emis de bolnav. La convalescenți, contacți, suspecți și purtători, se recoltează din rect prin sondă Nelaton sau cu un tampon sau se provoacă scaunul printr-un purgativ salin.

Se poate recolta și din lichidul de vomă, în situațiile de suspiciune în care scaunele încă nu au apărut.

În scop epidemiologic se pot cerceta și probe recoltate din apă sau din produse alimentare.

2 – *Transportul la laborator* al probelor trebuie să fie rapid, astfel încât să permită însămânțarea în maximum 2 ore de la recoltare. În caz contrar se vor folosi medii speciale de conservare pe timpul transportului (apă peptonată, mediul Cary-Blair, mediul Monsur).

3 – *Tehnici de diagnostic de laborator:*

– examinarea imediată la microscop a produsului:

– *în ultramicroscopie* (pe fond întunecat), vibrionii remarcându-se prin mobilitatea deosebită; metoda este recomandată în cazurile surprinse la debut sau foarte devreme după aceasta.

– *în imunofluorescența directă sau indirectă* - mai puțin accesibilă din cauza necesității unor dotări pretențioase (microscop cu lampă de ultraviolete pentru vizualizarea preparatelor în fluorescență, antiseruri specifice de grup și de tip etc.);

– *cultivarea* parcurge o etapă preliminară de îmbogățire a inoculului, pe apă peptonată cu telurit de K incubată la termostat timp de 6-8 ore. De la aceasta se vor face treceri pe mediile solide: Monsur, BSA (Bile salt agar) sau geloză nutritivă cu adaos de gelatină sau de taurocolat-telurit, mediul TCBS;

– *identificarea coloniilor obținute* prin:

• stereoscopie în lumină oblică;

• aglutinare pe lamă cu antiser O:1 bivalent (Ogawa și Inaba); coloniile suspecte vor fi repicate pe un mediu selectiv și reconfirmate serologic printr-o nouă aglutinare pe lamă cu antiseruri specifice din fiecare tip;

• alte metode complementare, ca testul oxidazei, testul de producere a hidrogenului sulfurat, fermentarea zaharurilor, cercetarea gelatinazei ș.a., nu sunt obligatorii.

Examinarea microscopică pe preparate Gram sau fuxină a germenilor cultivați nu ajută, deoarece aspectul încurbat, de virgulă, caracteristic vibrionilor, apare doar pe preparatele din produsul biologic;

– *identificarea biotipului de vibrion* recurge la:

• reacția Voges-Proskauer;

• aglutinarea hematiilor de oaie sau de găină (prezentă la El Tor);

• hemoliza hematiilor de oaie (prezentă la El Tor);

• sensibilitatea la polimixina B (El Tor este rezistent);

• sensibilitatea la fagul IV Mukerjee (El Tor este rezistent);

4. *Serodiagnosticul* permite un diagnostic retroactiv sau evidențiază trecerea prin boală în antecedente, dar nu ajută în boala acută. Se pot face:

– reacția de aglutinare (pozitivă doar 2-3 luni după boală);

– testul anticorpilor vibriocizi (de durată pe viață);

– hemaglutinarea indirectă;

– ELISA - anticorpi antitoxici – permite evidențierea separată a anticorpilor recenți de tip Ig.M și a celor de durată, de tip Ig.G;

– testul neutralizării enterotoxinei, folosit pentru sondarea prevalenței infecției latente în colectivități, având capacitatea de a identifica persoanele ce au făcut infecții inaparante sau nediagnosticate.

25.6.1. Diagnosticul diferențial se impune cu necesitate în toate cazu-rile de diaree cu degradare biologică rapidă cum ar fi:

– toxiinfecții alimentare severe - în special de tip enterotoxinic (caractere epidemiologice proprii, scaune fecaloide, eventual verzui sau galbene fetide);

– enterocolite acute severe infecțioase sau de alte etiologii;

– „diareea călătorilor" (forma clinică este ușoară, de multe ori ținută pe picioare, scaunele sunt rare și fecaloide);

– enterocolite postantibiotice uneori pot fi severe;

– enterocolite cu vibrioni nonholerici (nonaglutinabili și alții);

– febra tifoidă severă (ce poate evolua cu colaps și afectarea senzoriului) în cazurile de holeră febrilă.

25.7. Tratamentul

Boala impune spitalizarea obligatorie și imediată, cu declararea nominală de urgență. Pacientul va fi izolat la pat în condiții riguroase, cu circuite separate și în condiții stabile de temperatură și umiditate, pentru combaterea hipotermiei și pierderilor de lichide prin respirație.

1. Tratamentul patogenic este primordial.

Prima măsură este reechilibrarea hidroelectrolitică.

Necesarul de lichide va fi apreciat clinic:

– deshidratarea ușoară (5%) necesită în jur de 50 ml lichide/kg corp;

– pierderi moderate (8%) necesită 80 ml lichide/kg corp;

– deshidratarea severă (10%) cere 100 ml lichide/kg corp.

Calea de administrare

În formele ușoare și medii *lichidele vor fi administrate pe cale naturală* (per os sau prin sondă nasogastrică) folosind soluțiile recomandate de OMS - cel mai frecvent soluția „gesol" cu NaCl 3,5 g, CO_3HNa în cantitate de 2,5 g, KCl 1,5 g și glucoză 20 g de dizolvat într-un litru de apă.

Cazurile cu deshidratare avansată vor primi lichide parenteral: soluție Ringer lactat, soluție Dhaka (numită și soluția 5/4/1 după cantitățile de NaCl, $NaHCO_3$ și KCl), soluții antidiareice, ser fiziologic.

Ritmul administrării

Volumul de lichide pierdute trebuie administrat în 2 ore.

Se va continua apoi cu un ritm adaptat suplinirii pierderilor ulterioare de lichide prin scaun și vomă.

Imediat ce se restabilește toleranța gastrică se va trece progresiv la rehidratarea orală și, treptat, și la realimentarea pacientului, după schemele progresive cunoscute.

Tot ca măsură patogenică de urgență se înscrie și corectarea dezechilibrelor majore acidobazic și azotat prin susținerea funcției renale etc.

2. Tratamentul etiologic începe de la prezentarea pacientului și se desfășoară în paralel cu măsurile patogenetice. Timp de 4-5 zile se va administra - în funcție de vârstă, contraindicații de moment sau sensibilitate a tulpinii în cauză – unul dintre antibiotice orale:

– **Tetraciclina** (250 mg de 4 ori/zi) de preferință, ca și Doxiciclina (100 mg o dată pe zi), dar nu se administrează la copii și gravide. De asemenea, tulpina Bengal O:139 s-a dovedit rezistentă. În aceste cazuri se va recurge la:

– **Ampicilină** (50 mg/kg corp/zi) în 4 prize pe zi;

– **Amoxicilină** (30 mg/kg corp/zi) în 4 prize pe zi;

– **Cloramfenicol** (50 mg/kg corp/zi) în 4 prize;

– **Cotrimoxazol** (4-6 mg Trimetoprim/kg/zi) în 2 prize la 12 ore;

– **Furazolidon** (neresorbabil, 1 cp la 6 ore). Comprimatele sunt de 100 mg pentru adulți și 25 mg pentru copii;

– **Negram** (50 mg/kg/zi) sau, la adult, 500 mg la 6 ore;

– **Ciprofloxacină** (500 mg la 12 ore).

25.8. Profilaxia

Ca măsură nespecifică universal valabilă și cea mai eficientă, se impune respectarea riguroasă a regulilor de igienă personală și alimentară. Pe bună dreptate s-a făcut afirmația că *holera începe și se sfârșește prin a fi o boală a mâinilor murdare.*

Cu o valoare deosebită se prevăd și protecția față de accesul vectorilor a tuturor produselor alimentare, a surselor de apă potabilă, dar mai ales consumul acestora doar după sterilizarea prin căldură.

Vaccinarea - ca metodă specifică nu mai este considerată obligatorie pentru cei ce se deplasează în zone endemice. S-au produs mai multe tipuri de vaccin:

– ***vaccinurile cu germeni totali inactivați*** sunt cele mai răspândite și se administează parenteral (i.m. sau s.c.). Cele mai recente cuprind serotipurile monovalente Ogawa și Inaba. Vaccinarea constă într-o primă administrare de 0,5 ml și o a 2-a de 1 ml după 1-4 săptămâni. Induce anticorpi vibricocizi, nu și antitoxici, cu durată scurtă - pînă la 6 luni.

Adsorbția vaccinului pe un alaun cu rol de adjuvant mărește titrul de anticorpi și durata eficienței - până la peste 1 an.

– ***vaccinurile orale.*** A fost lansat un vaccin combinat ce cuprinde un preparat corpuscular inactivat și componenta B a enterotoxinei holerice. Nu este foarte răspândit din cauza costului mare; cere 2-3 administrări, eficiența este de cel mult 6 luni în zonele nonendemice, iar protecția este mai slabă pentru biotipul clasic O:1.

– ***vaccinul cu germeni vii atenuați*** (mutante stabile, nepatogene, dar imunogene, obținute prin inginerie genetică, incapabile de enterotoxigeneză) a fost lansat recent, iar eficiența este încă în studiu.

– ***vaccinul sintetic,*** obținut în 1985, cuprinde un polipeptid cu 103 aminoacizi de sinteză ce reproduce structura primară a subunității B a enterotoxinei. Eficiența este limitată de incapacitatea imunizării la poarta de intrare pentru prevenirea bolii.

În cazuri particulare se poate recurge la chimioprofilaxie cu unul dintre antibioticele orale folosite în terapie, cu condiția scoaterii imediate din focar.

Capitolul 26

FEBRA TIFOIDĂ (TYPHOID FIEVER)

26.1 Definiție

Febra tifoidă este o boală infecțioasă și contagioasă specific umană, determinată de *Salmonella typhi* (și unele *Salmonelle paratyphi*), și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă cu febră, manifestări digestive corespunzând unor leziuni intestinale specifice, exantem particular și risc de complicații potențial letale. Boala lasă imunitate durabilă.

Este cunoscută la noi și sub numele popular de „lingoare".

26.2. Etiologie

Salmonella typhi a fost identificată ca agent al febrei tifoide în 1884 de către Gaffkey. Face parte din familia Enterobacteriaceae, genul Salmonella (alături de peste 2600 de alte specii).

Este un bacil Gram negativ, aerob, mobil prin prezența unor cili peritrihi. Crește ușor pe medii uzuale. Demonstrează anumite caractere fermentative specifice (fermentează glucoza, dar nu și lactoza, produce H2.S). Cuprinde mai multe antigene structurale, utile în identificarea sa de laborator:

– antigenul somatic O;
– antigenul flagelar H;
– antigenul Vi (de virulență) situat în exterior, având rol și în rezistența față de mijloacele de apărare ale organismului.

Rezistența în mediu este mare - supraviețuiește în apă și pe sol luni de zile (mai ales la uscăciune și la adăpost de lumină și căldură); la 60 de grade moare în 20 de minute. Este sensibilă la acțiunea antisep-ticelor uzuale.

26.3. Epidemiologie

Boala este cunoscută pe tot globul și apare sub formă sporadică și, mai rar, endemo-epidemic.

Morbiditatea a scăzut semnificativ, în SUA atingând 0,2/100.000 persoane, (aproape exclusiv cazuri de import), în Anglia la fel; la noi s-au înregistrat în 1986 doar 68 de cazuri confirmate, fiind în continuare în scădere.

Este o boală cu circulație sezonieră (vară-toamnă, când apar oportunitățile de transmitere fecal-orală).

Sursa de infecție este strict umană, reprezentată de bolnavi și *în special de purtătorii de germeni* (covalescenți și permanenți), cei mai mulți fiind însă necunoscuți. Aceștia elimină germenii fecal (prin portaj hepatobiliar), mai rar prin urină (prin pielonefrite cronice tifice) sau prin vomă.

Poarta de intrare este digestivă. Cazurile noi apar și prin contact direct (sunt sporadice, cel mai des întâlnite în țările cu nivel socio-economic și de sanitație ridicat), dar mai des indirect, prin consum de alimente sau apă contaminate (de către excretor sau prin intermediul muștelor) sau prin mâini murdărite după contactul cu obiecte sau lenjerie contaminate (model epidemiologic propriu țărilor mai slab dezvoltate, cu probleme de sanitație).

Receptivitatea este generală.

26.4. Patogenie și anatomie patologică

Ingestia germenilor vii este urmată de infecție doar la un anumit număr de cazuri, proporțional cu mărimea inoculului (doza minim infectantă s-ar situa în jurul a 100.000 corpi bacterieni) și cu capacitatea individuală de apărare la infecție.

După depășirea barierelor fizice și imunologice infecția urmează, *în linii mari*, modelul invaziv de infecție digestivă. S-au făcut multe cercetări și s-au emis ipoteze dintre cele mai îndrăznețe privind patogenia acestei boli, care înregistrează particularități lezionale neîntâlnite la alte boli.

Este meritul lui Reilly de a fi subliniat rolul primordial al endotoxinei în patogenia leziunilor amintite. Mecanismul sugerat de acesta, acceptat până de curând, interpreta apariția și evoluția leziunilor de la nivelul plăcilor Peyer intestinale ca un *fenomen Koch*. Consecutiv ingestiei, aderenței și multiplicării primare a germenilor s-ar produce o „sensibilizare" locală a formațiunilor limfatice. Mai târziu, evoluția naturală a bolii înregistrează un moment de bacteriemie, când *Salmonellele* ajung a doua oară în contact cu aceleași formațiuni în stare de sensibilizare, care vor reacționa violent la endotoxină, cu inflamație ce duce la necroza acestor formațiuni (la fel ca în cazul țesuturilor sensibilizate la tuberculină la al doilea contact cu aceasta).

Deoarece febra tifoidă este o boală specific umană, nu s-a putut realiza un model experimental identic pe animale de laborator; din această cauză informațiile sunt deductive, prin adaptarea unor concluzii obținute în experiment acut cu alte *Salmonelle*. Astfel, cercetări *in vitro* (pe culturi celulare) și *in vivo* cu *Salmonella typhi murium* au atras atenția asupra participării obligatorii și primordiale

a celulelor epiteliale mucoase, a macrofagelor locale și a celulelor specializate M (celule epiteliale mari care acoperă la suprafață plăcile Peyer, având structural un soi de „buzunar" celular intraepitelial care găzduiește macrofage și limfocite).

Pentru traversarea stratului protector de mucus de la suprafața mucoasei *Salmonellele* interacționează atât cu enterocitele, cât și cu celulele M. În contact cu celulele M germenii sunt rapid „internalizați" (termen ce definește un proces total diferit de fagocitoză). Prin acest proces germenii internalizați nu suferă nici un fel de agresiune, dar *trec rapid mai departe spre circulația sistemică*.

Salmonellele demonstrează capacitatea de a induce același proces de internalizare și din partea altor celule nefagocitare, proces ce a primit numele generic de *„endocitoză mediată bacterian"*.

Tot macrofagele ar participa și la diseminarea germenilor în diverse viscere (ficat, splină, măduvă osoasă) și în plăcile Peyer pe toată durata incubației. Debutul febril ar corespunde cu momentul când germenii s-au replicat în număr suficient, simptomele inflamatorii fiind determinate de citokinele eliberate din macrofage (Interleukina 1, TNF α ș.a).

Endotoxina *Salmonellei*, corespunzând structural păturii superficiale, cu structură lipopolizaharidică a membranei externe a bacteriei, acționează local și sistemic. Local acționează asupra terminațiilor nervoase intestinale, în special simpatice, ducând la tulburări vasculare și ale troficității locale, responsabile de accelerarea peristaltismului cu meteorism și diaree și de apariția ulcerațiilor specifice. Acțiunea sistemică induce febră, stare tifică și leucopenie - ce se regăsesc în tabloul clinic al bolii.

Germenii nu se multiplică liber în sânge - dată fiind puterea bactericidă a serului, dar se pot multiplica în unele țesuturi mai puțin vascularizate, scăpând controlului prin anticorpi sau antibiotice, cu risc de recăderi. Dacă astfel de focare se formează în arborele hepatobiliar sau în rinichi, germenii se pot revărsa intermitent la exterior (stare de protaj).

Leziunile intestinale sunt difuze, de-a lungul intestinului subțire (în special) dar și la nivelul colonului, și sunt localizate la nivelul formațiunilor limfoide submucoase - foliculi limfatici și plăci Peyer. Are loc un proces ciclic, suprapus în mare parte pe etapele clinice:

- în prima săptămână de la debut, corespunzând perioadei de invazie, plăcile Peyer suferă un proces vizibil de *intumescență* și indurare, datorită hiperplaziei celulelor macrofage și limfocitare;
- în a doua săptămână, deja în faza de stare, are loc *necroza țesutului inflamat* cu microtromboze vasculare și limfatice;

– în săptămâna a treia, corespunzând ultimei părți a fazei de stare, se produce *decolarea și eliminarea țesutului necrozat*, cu apariția ulcerațiilor caracteristice. Este un moment critic, deoarece odată cu eliminarea formațiunilor necrozate se pot produce unele complicații cu risc letal (hemoragia digestivă și perforația intestinală cu peritonită secundară);

– în ultima săptămână, corespunzând fazei de declin către covalescență, se petrece *reparația tisulară*, cu reepitelizare și fără cicatrici fibroase sau stenozante.

Pe parcursul evoluției apar leziuni distrofice și la nivelul diverselor organe vitale (inimă, rinichi, ficat, splină, encefal etc.).

26.5. Tabloul clinic

Febra tifoidă evoluează autolimitant. În formele medii se recunosc toate etapele ciclului de evoluție cunoscute:

Incubația se întinde între 7 și 21 de zile, cu o medie de 2 săptămâni;

Invazia durează în medie 7 zile.

Debutul este insidios și cu evoluție progresivă de la zi la zi. De la început apare febra, cu evoluție „cățărătoare" (valorile de a 2-a zi depășesc pe cele din ziua precedentă), însoțită de oboseală progresivă, inapetență, cefalee și curbatură, uneori insomnii, alteori somnolență. În aproximativ 25% dintre cazuri manifestările pot apărea brusc, febra însoțită de frisoane putând conduce la erori de diagnostic.

Ocazional pot apărea manifestări respiratorii (în special bronșita „de inducere", mai rar pleurezie sau pneumonie de tip interstițial), neuropsihice (simulând o encefalită), colicative (simulînd o apendicită sau o colecistită acută etc.).

La examenul obiectiv se pot constata unele modificări de tranzit - scaune moi cu aspect verzui (ca de „pireu de mazăre"), abdomen discret sensibil și, frecvent, splenomegalie moale, nedureroasă.

Faza de stare durează în medie două săptămâni.

Începe odată cu apariția *petelor lenticulare*, patognomonice. Sunt macule ușor papuloase mici - cât un bob de linte sau de orez de culoare rozată, ce pălesc la digitopresiune, relativ rare, localizate pe peretele anterior al abdomenului și toracelui inferior. Apar în mai multe pusee repetate (7-10) și durează 3-4 zile.

Petele lenticulare sunt produse prin embolizare limfatică contracurent, cu germeni plecați din ganglionii mezenterici și au distribuție în limfaticele tributare de la nivelul peretului abdominal.

Au fost descrise variante anatomo-clinice în care petele lenticulare sunt numeroase, cu transformare peteșială și apariție și în restul

tegumentelor. Poartă numele de „tifos polonicus" și ar exprima o depreciere avansată a capacității de apărare a organismului ce face posibilă embolizarea capilară hematogenă.

Febra se menține ridicată, în platou, cu persistența și a celorlalte semne clinice din invazie (abdomen sensibil difuz, de obicei meteorizat, cu scaune diareice - mai rar cu constipație, astenie și anorexie, stare de rău etc.).

La examenul obiectiv se menține splenomegalia moale, ușor sensibilă (mai rar și hepatomegalie discretă) și sensibilitatea abdominală difuză, cu zgomote hidro-aerice la palpare; limba este uscată (scade secreția salivară), cu depozit sabural, și foarte rar se pot vedea unele ulcerații rotund-ovalare la nivelul tonsilelor (angina Duguet corespondentă a leziunilor limfatice intestinale).

Se constată în majoritatea cazurilor și o participare a aparatului cardio-vascular, prin hipotensiune mai ales ortostatică, bradicardie, puls slab sau dicrot (aparent sub acțiunea endotoxinei). Apariția unei complicații majore este trădată, printre altele, de tahicardie brusc instalată. Consecutiv regimului circulator diminuat apar oliguria și sindromul urinar patologic (albuminurie, hematurie, leucociturie, chiar cilindri de diferite tipuri).

Hematologic, tot sub acțiunea endotoxinei, se instalează un tablou care, fără a fi patognomonic, are valoare diagnostică în contextul clinic:

– eucopenie cu neutropenie și aneozinofilie;

– anemie moderată, de tip hipocrom, chiar în absența vreunei complicații;

– trombopenie moderată.

În circa 14 zile pacientul intră în declin prin apariția și acțiunea anticorpilor protectori ce întrerup cursul bolii.

Perioada de declin se exprimă prin scăderea treptată a febrei și remisiunea, de la zi la zi, a simptomatologiei, ca o imagine în oglindă a primei faze, de invazie. Tranzitul își reia caracterele normale, apetitul revine, iar starea generală se ameliorează.

Convalescența marchează revenirea la normal a capacității de muncă, odată cu dispariția suferințelor din timpul bolii; durează 7-14 zile, în funcție de vârstă și de severitatea bolii.

Evoluția bolii se poate abate de la modelul descris, fiind posibile recrudescențe și chiar recăderi după intrarea în covalescență - explicate prin reintrarea în circulație a unor *Salmonelle* ce au supraviețuit la adăpostul unor materiale necrotice, nevascularizate.

Boala lasă imunitate pe viață. Aparentele reîmbolnăviri par să fie febre paratifoide (*Salmonellele paratyphi* neavând imunitate încrucișată cu *Salmonella typhi*).

Grație terapiei etiologice și patogenice, mortalitatea a scăzut sub 1%.

26.6. Complicații

Frecvente în cazurile netratate sau diagnosticate cu întârziere, complicațiile sunt consecința mai multor factori:

1 – ulcerarea leziunilor intestinale;
2 – diseminarea germenilor în organism;
3 – suprainfecțiile bacteriene;
4 – endotoxina tifică.

1 – Consecutiv eliminării materialului necrotic de la nivelul formațiunilor limfatice submucoase, din septenarele 3-4 de boală, se pot produce complicații cu potențial evolutiv letal:

– *perforația intestinală* se manifestă brutal, cu durere violentă și degradare rapidă a statusului biologic; în câteva ore apar semnele clinice clasice de apărare musculară, vomismente, facies livid, anxios, hipersonoritate abdominală cu dispariția la percuție a matității hepatice. Hematologic, în loc de leucopenie se instalează o leucocitoză progresivă cu neutrofilie.

În cazurile areactive („astenice") toate semnele clinice descrise pot lipsi, astfel că singura șansă de a surprinde în timp util o astfel de complicație este monitorizarea leucogramei la intervale regulate.

Nu de puține ori astfel de bolnavi ajung pe masa de operație, diagnosticul de febră tifoidă fiind pus cu mare întârziere de către chirurg, în baza dispoziției caracteristice a perforațiilor pe linia opusă inserției mezenterului de-a lungul ansei perforate (specifică localizării plăcilor Peyer);

– *hemoragia digestivă* - de multe ori este „ajutată" de nerespectarea dietei de cruțare, de palparea abdominală brutală, de meteorism (sau iatrogen de administrarea unor purgative). Se manifestă prin semne precoce cardio-vasculare și – tardiv – prin exteriorizarea sângelui în scaun - uneori chiar după 24 de ore.

Pierderile mici și moderate pot trece neobservate, scaunele hemoragice suprinzînd pacientul și medicul. Aspectul poate fi de melenă sau de sânge roșu, nemodificat, în funcție de localizarea proximală sau distală a sângerării. Pierderile mari se trădează din primele 30-60 de min. prin tahicardie, anxietate, paloare, transpirații reci, puls mic, hipotensiune arterială - până la colaps circulator și chiar șoc hemoragic.

2 – Diseminarea germenilor în circulația generală duce la metastazare septică în diverse viscere (în special ficat și arbore biliar – cu angiocolecistită tifică, în rinichi - cu pielonefrită tifică, etc.), țesuturi moi (cu constituire de flegmoane și abcese) sau articulații (artrite tifice).

Una dintre complicațiile frecvente este starea de excretor convalescent sau definitiv, determinată de localizarea metastatică a *Salmonellelor* la nivel hepatobiliar și, mai rar, renal.

3 – Suprainfecțiile bacteriene sunt posibile mai ales în situația bolnavilor areactivi (astenici) sau cu deficiențe de apărare datorate unor tare anterioare îmbolnăvirii. Sunt favorizate de o îngrijire deficitară a tegumentelor și mucoaselor. Se întâlnesc bronhopneumonii, infecții urinare (mai ales dacă pacientul a fost sondat), infecții cutanate, etc.

4 – Sub acțiunea endotoxinei se produc complicații circulatorii. Miocardita tifică este frecvent infraclinică, vizibilă pe electrocardiogramă (prin modificări ale segmentelor P.Q - cu grade diverse de bloc atrioventricular, ale complexului Q.R.S sau de fază terminală ST, cu bloc de ramură, tulburări de repolarizare, extrasistole multifocale etc.). În cazuri mai rare se traduce prin tahiaritmie, scăderea forței de ejecție (cu bătăi ineficiente, puls dicrot) și mai rar prin insuficiență cardiacă sau colaps cardiogen.

Complicațiile nervoase au patogenie complexă - toxică și vasculară. Se pot întâlni encefaloze, encefalite, mielite, nevrite și polinevrite tifice etc.

26.7. Forme clinice

La persoane vaccinate și – uneori – la copiii peste 2 ani, boala are o evoluție ușoară („tifoidetă") sau atipică.

La polul opus, formele cele mai severe se înregistrează la bătrâni (areactivi sau cu insuficiențe compensate ale diverselor sisteme), la gravide (infecții des abortogene) și la imunodeprimați (de exemplu pacienții cu SIDA fac forme cu diarei profuze sau evoluții ondulate, cu recăderi multiple din cauza incapacității de a forma anticorpi protectori).

Există forme rare cu debut atipic, prin manifestări predominante de organ, altele decât digestive (bronhotifos, pleurotifos, meningotifos etc.).

Forme atipice de boală se pot vedea și la sugarul și copilul mic, care pot face infecții cu evoluție septicemică de mare severitate, letalitatea ajungând și la 50%.

26.8. Diagnosticul pozitiv

Se sprijină pe date ansamnestice, epide-miologice, clinice și de laborator.

Datele anamnestice ridică un semn de întrebare asupra diagnosticului aparent la persoanele care au avut boala în antecedente sau au fost vaccinați recent.

Datele epidemiologice sunt în măsură să întărească suspiciunea clinică dacă pacientul:

– recunoaște contactul direct cu bolnavi sau suspecți de febră tifoidă.;
– locuiește sau a intrat pentru un timp mai lung în aria învecinată unui focar sau a unui excretor cunoscut de *Salmonella typhi*;
– provine dintr-o zonă endemică sau epidemică confirmată;
– este receptiv la infecție (apreciat prin absența vaccinării sau a bolii în APP).

Datele clinice sunt cele mai orientative:

– în faza de invazie = boală febrilă cu afectarea importantă a stării generale, cu suferințe digestive asociate și splenomegalie;

– în faza de stare = aceleași, plus petele lenticulare. ***Insist asupra necesității căutării sistematice a petelor lenticulare, ele neimpunându-se atenției de la sine***.

Ulterior, diagnosticul se mai poate susține în baza unor complicații specifice date de ulcerațiile intestinale.

– în perioada de declin sau convalescență nu există elemente clinice sugestive; în această perioadă numai investigația de laborator permite diagnosticul.

Investigația de laborator. Beneficiem de mai multe tipuri de investigații:

– hematologic, tabloul este sugestiv în caz de *leucopenie cu neutropenie și aneozinofilie*, la care se asociază un grad de anemie și trombopenie. Trecerea bruscă spre leucocitoză indică o complicație de suprainfecție sau o perforație cu peritonită secundară. Scăderea hematocritului, disproporționat față de nr. de hematii și hemoglobină, arată că s-a produs o sângerare moderată, compensată prin hemodiluție; sângerările mari se trădează prin scăderea importantă și concordantă a celor trei indicatori;

– bacteriologic - izolarea germenului de la bolnav. Semnificația diagnostică este diferită:

– *izolarea prin hemocultură* conferă certitudine de boală actuală fără să mai necesite și alte argumente, deoarece nici un purtător cronic nu are germeni circulanți în sânge. Indicele de pozitivare este mare în primele 2-3 săptămâni de la debut, dar scade în continuare (vezi schema din **fig. nr. 17**). În perioada de declin sau convalescență pot fi pozitive doar culturile din măduva osoasă sau din splină, articulații afectate, flegmoane metastatice etc.

– *izolarea din coprocultură* este posibilă în faza de stare a bolii (germenii apărând în scaun din leziunile intestinale și/sau din arborele hepatobiliar), dar nu poate diferența starea de boală actuală de cea de excretor cronic care face o altă boală febrilă.

Coproculturile se fac de la început pe medii selective (mediul lichid cu selenit, mediul Cary-Blair etc.). Nu se recomandă efectuarea de biliculturi din cauza riscului de traumatizare a mucoasei în cursul tubajului.

– *izolarea prin urocultură* este și mai rar posibilă și întâmpină aceleași rezerve în interpretare ca și coprocultura;

– *izolarea germenilor din petele lenticulare* a fost demonstrată de autorii clasici, dar nu se face de rutină;

– diagnosticul serologic este cel mai des folosit. Se folosește ***reacția Widal*** de aglutinare dar, spre deosebire de procedul clasic, serul pacientului ce va conține anticorpii specifici este pus în contact cu

antigene bacteriene separate O, H și Vi (obținute prin prelucrări în laborator a culturii de germeni), nu numai ale Salmonellei *typhi*, ci și ale *Salmonellelor paratyphi* - care pot da îmbolnăviri asemănătoare.

Titrul semnificativ pentru diagnostic este 1/250 sau 1/400 la copii, dar la adulți se cere un titru mai mare (1/500 - 1/1000 pentru aglutininele anti-O și minim 1/1000 pentru anti-H). Convingătoare este mai ales creșterea în dinamică a titrului până la aceste valori, între două probe recoltate la interval de 10-14 zile. Titrurile mai mici la adulți sunt neconvingătoare din cauza posibilității redeșteptării „anamnestice" a unui tritu vechi cu ocazia oricărei boli febrile actuale.

Aceste aglutinine reprezintă anticorpii protectori ce pot întrerupe spontan evoluția bolii după circa trei săptămâni de la debut și asigură imunitatea durabilă după boală. Își fac apariția în a doua parte a evoluției, lipsind în faza de invazie și începutul perioadei de stare.

Dacă aglutininele anti-O și anti-H au valoare diagnostică în cursul bolii, aglutininele Vi apar târziu în covalescență și numai la cei care au rămas excretori de germeni (necesită un contact mult mai prelungit cu germenul), astfel că cercetarea acestor aglutinine este o metodă curentă de depistare a stării de portaj după boală (orice tritu minim 1/40 confirmă prezența germenului în organism, urmând a se preciza sediul portajului - biliar, urinar sau în alte părți).

Alte metode serologice nu aduc nimic în plus și nu sunt necesare (ex. reacția de fixare a complementului sau de hemaglutinare pasivă).

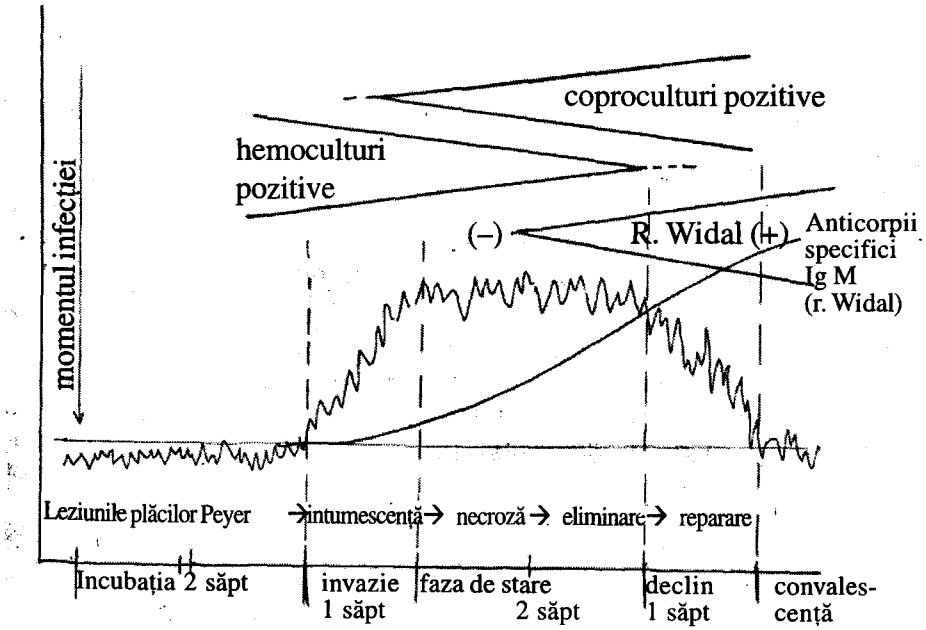


Fig. nr. 17 – Schema evoluției bolii și posibilitățile de diagnostic în febra tifoidă

26.8.1. Diagnosticul diferențial

Se face frecvent cu:

1. Alte boli febrile infecțioase:

– tuberculoza, atât primară, cât mai ales secundară (ftizia clasică), care a și fost supranumită de unii autori „tifobaciloză" (imagine Rx determinantă);

– bruceloza acută (rară în zilele noastre);

– septicemii și endocardite septice (tablou clinic și hematologic propriu);

– pneumonii, bronhopneumonii, empieme pleurale, supurații pulmonare - în măsură să afecteze mult starea pacientului;

– supurații profunde - perirenale, ischiorectale, subfrenice, etc.;

– infecții acute severe (gripă complicată, infecții urinare înalte, angiocolecistită acută, leptospiroză, trichineloză);

– tifos exantematic primar și de recădere;

– infecție HIV simptomatică, deseori cu infecții oportuniste diverse.

2. Boli febrile neinfecțioase:

– febra reumatică;

– boli de colagen (Lupus eritematos diseminat și altele);

– neoplasm febril (renal, de cavum, pulmonar etc.);

– poliartrită reumatoidă (în faza de debut, încă fără deformații articulare);

– boli de sânge - leucoze, limfoame și alte sindroame proliferative, boală Hodgkin etc.

26.9. Tratament

26.9.1. Măsurile igieno-dietetice constau în:

– izolarea în spital (*boală cu spitalizare și tratament obligatorii*, cu declarare nominală);

– asigurarea repaosului la pat pe toată durata evoluției;

– dieta de cruțare de tip hidro-lacto-zaharat, evitându-se alimente cu reziduu celulozic bogat și cele fermentescibile - pentru a se evita distensia anselor. Se va asigura necesarul de lichide, de calorii și de vitamine.

26.9.2. Tratamentul etiologic. Prima schemă terapeutică a fost folosită de prof. M.G. Balș în 1948 în spitalul Colentina, cu Nitrofuran (a reușit vindecarea bolnavilor, dar au apărut efecte adverse importante - nevrite motorii greu curabile), astfel că a fost abandonată după 1 an, odată cu apariția Cloramfenicolului.

Tratamentul de elecție se face cu **Cloramfenicol** *per os*, pe o durată de 10-14 zile (la copiii peste 5-7 ani și adulți - cu excepția gravidelor și a celor sensibilizați la Cloramfenicol). Acest antibiotic are avantajul că după resorbția din intestin urmează exact drumul parcurs de *Salmonelle* - pe căile limfatice și ganglionii mezenterici și apoi în

sânge, cu o foarte bună penetrație tisulară, chiar celulară. Are dezavantajul că nu apare sub formă activă hepatobiliar și urinar, neputând controla astfel germenii de la aceste nivele (ceea ce permite portajul de germeni după boală).

Cloramfenicolul este considerat de elecție pentru că rezultatele in vivo depășesc rezultatele altor antibiotice „clasice", active teoretic pe bacilii Gram negativi. Schema de administrare trebuie să prevină apariția efectelor de tip endotoxinic consecutive unei bacteriolize brutale (reacție de agravare clinică ce amintește de reacția Herx-heymer din lues). Pentru aceasta, în prima zi se va administra 1/2 din doza calculată/kg corp, a 2-a zi se crește la 2/3 din necesar și abia a 3-a zi se va da doza normală (50 mg/kg corp/zi la copii, maximum 3 grame/zi la adulți). Cura necesară este de 30 de grame la adult.

Datorită posibilității apariției unor recăderi după întreruperea terapiei – prin recircularea unor germeni adăpostiți în materialele necrotice – în ultimul timp s-a recomandat schema de administrare „cu fereastră": după primele 10 zile de tratament se face o pauză terapeutică de 7 zile, cu reluarea administrării pentru încă 5-7 zile.

În cazurile aparent rezistente (pe argumente clinice sau conform testării pe antibiogramă), ca și în cazurile de intoleranță la Cloramfenicol, se poate recurge la soluții terapeutice alternative:

– **Ampicilină** (100 mg/kg/zi) sau **Amoxicilină** (50 mg/kg/zi) la 6 ore interval, 21 de zile, fără schemă inițial progresivă;

– **Cotrimoxazol** (5 mg trimetoprim/kg/zi la copii, 4 cp/zi la adult) la intrevale de 12 ore, 21 de zile, fără schemă inițial progresivă;

– **Ciprofloxacină** (sau altă fluorochinolonă de administrare orală - ca **Ofloxacina** sau **Pefloxacina**) în doze de 1 g/zi (respectiv 500 mg la 12 ore) pe o durată de 10-14 zile, deși unele studii au demonstrat o eficiență foarte bună și în scheme scurte de 5-7 zile. Penetrând hepatobiliar și urinar, previne în același timp starea de portaj;

– **cefalosporine** de generația a III-a. Au fost făcute studii de eficiență cu **Ceftriaxonă**, în administrare la 12-24 de ore, pe durată de 10-14 zile de tratament sau chiar mai puțin (5-7 zile). Previne starea de portaj, având o concentrare biliară foarte bună.

– **Tiamfenicol** - derivat de Cloramfenicol, are avantajul penetrării sub formă activă și în arborele biliar, dar și dezavantajul administrării doar parenterale. Eficiență comparabilă cu a Cloramfenicolului la aceeași schemă de administrare, având în plus avantajul prevenrii stării de portaj.

26.9.3. Terapia patogenică este necesară în formele severe și complicate.

Formele severe beneficiază de corticoterapie parenteral (i.v.) cu Dexametazonă sau Hemisuccinat de hidrocortizon pe durata considerată necesară (3-7 zile).

Formele complicate necesită internarea în secții de terapie intensivă pentru reechilibrare circulatorie și hematologică, la nevoie chiar în secții de chirurgie.

26.9.4. Tratamentul purtătorilor cronici:

– pentru evitarea stării de portaj, fiecare bolnav va fi controlat în faza de convalescență prin 3 coproculturi la interval de 3-5 zile. În situația unei coproculturi pozitive se va relua tratamentul etiologic cu același preparat sau - preferabil - cu una din alternativele moderne (fluorochinolone, cefalosporine) în schemă completă, cu un nou control bacteriologic înainte de externare;

– purtătorii cronici pot fi tratați la fel, cu Ciprofloxacină sau o cefalosporină de generația III-a, timp de 21 de zile (la nevoie mai mult).

Ampicilina/Amoxicilina și Cotrimoxazolul s-u dovedit ineficiente. La fel, colcecistectomia - demonstrând că portajul este și intrahepatic.

26.10. Profilaxia

Fiecare caz de boală va fi imediat spitalizat, după care se va face desinfecția terminală și ancheta epidemiologică minuțioasă pentru depistarea sursei de infecție, dar și a contacților și suspecților din focar. Aceștia vor fi supravegheați clinic și serologic pe o perioadă cât incubația maximă (3 săptămâni).

Pentru un control eficient al surselor de infecție potențiale se recomandă:

– fiecare fost bolnav, externat chiar cu 3 coproculturi negative, va fi cercetat serologic pentru aglutininele anti-Vi. Titrurile egale sau mai mari de 1/40 demonstrează o stare de portaj. Acesta va fi respitalizat, diagnosticat și tratat din nou;

– purtătorii cronici cunoscuți și rezistenți la tentativele de sterilizare medicamentoasă vor fi catagrafiați, instructați (în vederea conștientizării riscului de a transmite infecția celor din jur dacă nu respectă riguros regulile elementare de igienă personală și alimentară) și li se va interzice accesul în locuri de muncă de mare risc epidemiologic (alimentație publică, stații de distribuție a apei potabile, colectivități închise, mai ales de copii).

Controlul căilor de transmitere - este vorba de controlul și respectarea riguroasă a normelor de igienă comunală privind calitatea surselor de apă potabilă și amplasarea latrinelor în mediul rural, controlul riguros și clorinarea apei din sistemele centralizate de alimentare cu apă, salubrizarea localităților urbane și rurale (inclusiv un sistem eficient de îndepărtare și degradare a deșeurilor alimentare gospodărești).

Receptivitatea populației poate fi controlată prin vaccinare și, în cazuri particulare, prin chimioprofilaxie.

Cel mai mult se folosește **un vaccin cu germeni total omorâți**, cu administrare parenterală, eficiența fiind relativ moderată (între 70 și 80%), ceva mai bună pentru **preparatele care asociază suplimentar antigen Vi**. **Vaccinul doar pe bază de antigen purificat Vi** are avantajul unei singure administrări i.m. astfel că, deși nu oferă o protecție superioară, este folosit de preferință în regiunile endemice.

La noi în țară vaccinarea se recomandă în zonele restrânse ale colectivităților expuse prin apariția unor focare recente de boală, pentru a preîntâmpina extinderea focarelor la proporții epidemice, și vizează doar populația adultă (mai exact între 5 și 60 de ani) cu excepția gravidelor. Schema de vaccinare constă în 2 administrări la interval de 4 săptămâni, cu 2 rapeluri anuale și cu reluare după 5 ani. Dozele sunt de 0,25 ml la copiii de 5-12 ani și 0,5 ml peste această vârstă. Vaccinul este reactogen și acceptat cu relativă dificultate în populație.

Au fost lansate și vaccinuri cu germeni omorâți de administrare orală. La noi în țară s-a folosit prima dată în 1925 și se preconizează reintroducerea de rutină a acestuia, dată fiind toleranța superioară, ceea ce-l face acceptat cu mai multă ușurință. Alte vaccinuri orale cuprind suspensii de bacili vii atenuați. Între acestea se remarcă vaccinul cu tulpina Ty 21, administrat în capsule enterice sau în formă lichidă, în 3 doze în decurs de o săptămână. Folosit pe scară largă (Chile, Egipt, Indonezia), a dovedit o eficiență comparabilă cu celelalte tipuri parenterale (între 65 și 90%). Dă o protecție pe durata de 3 ani și nu are efecte adverse.

Copiii sub vârsta de 5 ani, ca și persoanele expuse în focar și cu o contraindicație la vaccinare (gravide, imunodeprimați, etc.), pot fi protejați printr-o antibioticoprofilaxie de 7-10 zile completată cu scoaterea obligatorie din focar.

Capitolul 27

FEBRELE PARATIFOIDE

27.1. Definiție

Febrele paratifoide sunt boli infecțioase și contagioase specific umane, determinate de *Salmonelle paratyphi A, B și C*, cu tablou clinic și evoluție de tip autolimitant asemănătoare febrei tifoide și imunitate specifică după boală.

27.2. Etiologie

Salmonella paratyphi A (descoperită în 1902) determină paratifoida A, iar *Salmonella paratyphi B* (*Salm. Shottmuller*, descoperită în 1897) determină paratifoida B. Mai există o subspecie, deosebită clinic și biochimic (varianta Java), care determină toxiinfecții alimentare.

Salmonella paratyphi C (*Salm. Hirschfeld*, descoperită în 1917) dă paratifoida C, în timp ce alte *Salmonelle* din același grup (ex. *Salm. choerae suis* var. Kunzendorff) determină mai ales infecții sistemice fără tendință de autolimitare, de tip septicemic.

Salmonella anatum, și uneori *Salmonella typhi murium* pot da îmbolnăviri cu evoluție de tip tifoidic (paratifoida E).

27.3. Epidemiologie

Sursa de infecție este umană, iar transmiterea este fecal orală prin contact direct sau indirect, la fel ca la febra tifoidă. Determină cazuri sporadice, rar mici focare epidemice în colectivități - mai ales la copii în cazul paratifoidei C.

Răspândirea pe glob este deosebită. În Asia, mai precis în Extremul Orient, se întâlnesc mai ales cazuri de paratifoidă A și C, în Orientul mijlociu - paratifoida A, iar în Europa centrală (Italia, Franța) paratifoida B.

La noi în țară cazurile apar extrem de rar.

27.4. Patogenie și anatomie patologică

Leziunile intestinale sunt mai superficiale, mai rare și cu risc mai mic de complicații decât în febra tifoidă. În unele cazuri de paratifoidă C s-a descris apariția unui icter febril, evoluția fiind severă.

27.5. Tabloul clinic

Acesta seamănă cu cel al febrei tifoide; deşi statistic se raportează unele diferenţe, într-un caz izolat nu se poate susţine cu uşurinţă posibilitatea unei paratifoide (poate doar prin apariţia la o persoană imună prin febră tifoidă în antecedente sau prin vaccinare recentă), diagnosticul sprijinindu-se în totalitate pe datele de laborator.

Febra paratifoidă A

Incubaţia este apropiată de cea din febra tifoidă (14-17 zile), cu manifestări clinice superpozabile de gravitate mare, iar în cazurile netratate cu antibiotice cu o durată asemănătoare febrei tifoide (în medie 39 de zile, după experienţa cazurilor de la noi din ţară).

Riscul de complicaţii şi mortalitatea au fost, în absenţa tratamentului, ca şi în febra tifoidă.

Febra paratifoidă B

Cazurile descrise în Europa centrală au demonstrat unele deosebiri clinico-evolutive faţă de febra tifoidă:

– incubaţia este mai scurtă (între 5 şi 10 zile);

– debutul este brusc, cu febră şi frisoane în majoritatea cazurilor;

– starea clinică este mai puţin gravă decât în febra tifoidă; diareea este însă mai frecventă şi apar vărsături;

– exantemul pare mai bogat, mai extins pe trunchi, cu macule-papule mai mari (primind denumirea de „rozeola eleveta"). Frecvent a apărut herpes labial,

– evoluţia este mai scurtă (în jurul a 3 săptămâni), mai uşoară, cu complicaţii rare şi mortalitate mult mai mică (2-3%).

Febra paratifoidă C

Forma clinică tifoidică a infecţiilor cu *Salmonella paratyphi C* este asemănătoare, prin severitate, febrei tifoide. Ca particularitate clinică se semnalează prezenţa frecventă a icterului şi afectarea meningo-cerebrală. Prin aceasta, ca şi prin faptul că nu se descriu leziuni intestinale caracteristice, boala seamănă mai mult cu formele septicemice de infecţie.

27.6. Diagnostic

Datele clinice sunt insuficiente.

Diagnosticul serologic nu oferă aceeaşi certitudine ca în febra tifoidă, aglutininele crescând mai puţin şi probabil mai puţin specific (s-a descris prezenţa unor paraaglutinine cu alte *Salmonelle*), ceea ce impune unele rezerve de interpretare. Ca atare, certitudinea o conferă doar izolarea şi identificarea germenului din sânge în perioada de stare.

27.7. Tratamentul

Nu există deosebiri faţă de febra tifoidă. Se vor lua aceleaşi măsuri de izolare, declarare, dietă şi tratament medicamentos (tratament de elecţie sau alternative terapeutice). Într-o mai mare măsură este utilă cercetarea prealabilă a sensibilităţii *in vitro* faţă de antibiotice. Durata tratamentului trebuie adaptată evoluţiei clinice, fiind mai puţin rigidă.

27.8. Profilaxia

Măsurile nespecifice sunt aceleaşi ca pentru febra tifoidă.

S-a încercat profilaxia specifică înglobând în vaccinul antitific cu germeni omorâţi şi *Salmonelle paratyphi A şi B*, dar rezultatele au fost nule (nu s-au obţinut anticorpi decât pentru *Salmonella typhi*), ceea ce a obligat la renunţarea la vaccinare. Cazurile de contact în focar pot fi însă protejate cu antibiotice, ca şi în cazul febrei tifoide.

Capitolul 28

ENTEROVIROZE

28.1. Definiție și clasificare

Infecțiile produse de enterovirusuri se impun atenției prin frecvența mare și prin variabilitatea expresiei clinice, puține fiind situațiile în care tabloul clinic să aibă suficientă specificitate etiologică.

Enterovirusurile constituie un gen separat în familia Picornaviridae (virusuri ARN de dimensiuni foarte mici), cu patogenitate variabilă față de specia umană.

Până în prezent au fost identificate și clasate:

– ***virusurile poliomielitice*** (serotipurile 1-3). Ele au fost izolate din scaun de la bolnavi cu infecții paralitogene, fiind și primele cunoscute;

– ***virusurile Coxsackie*** - cu 23 serotipuri în grupul A (1-22 plus 24) și 6 tipuri în grupul B. Ele au fost izolate pornind de asemenea de la bolnavi cu infecții paralitogene, prin inoculare la șoareci (dar fără să crească și pe culturi celulare de rinichi de maimuță). În grupul A au fost clasificate virusurile care au produs la șoricei paralizie flască, iar în grupul B cele ce au provocat paralizie spastică.

– ***virusurile ECHO*** - cu 31 serotipuri (1-9, 11-27 și 29-33) au fost izolate atât de la bolnavi, cât și de la persoane aparent sănătoase. Spre deosebire de celelalte, demonstrează în culturi celulare efecte citopatice evidente, dar nu induc paralizie la șoricei. Absența unui efect patogen imediat la animalele de laborator și uneori la om explică de ce au fost denumite provizoriu *Enteric citopathic human orphans viruses* - denumire în vigoare și în zilele noastre;

– ***enterovirusurile neclasificate 68-71.*** Ele au fost descoperite după anul 1967 din diferite cazuri de boală, unele cu dezvoltare epidemică. Astfel, virusul 70 a produs o epidemie de conjuctivită hemoragică, iar virusul 71 a determinat îmbolnăviri paralitogene epidemice (Bulgaria, apoi Anglia și în alte părți);

– a existat și tentativa de încadrare, ca enterovirus 72, a virusului hepatitei virale A (VHA), care a creat ulterior o clasă aparte (heparnavirus).

28.2. Epidemiologie

Infecțiile enterovirale demonstrează o sezonalitate de anotimp cald, de vară-toamnă, din cauze ce țin în principal de oportunitățile mai mari de transmitere fecal-orală.

Sursa de infecție este strict umană - prin bolnavi cu forme clinice manifeste sau inaparente de infecție. Nu se cunosc excretori cronici de virus.

Bolnavii elimină virusul în principal prin fecale, dar acesta a fost găsit și în secrețiile respiratorii. Pentru bolile ce evoluează și cu exantem bulos, lichidul din vezicule conține virusuri și este, la fel, contagios prin contact direct sau la distanță prin așternuturile și lenjeria contaminate.

Transmiterea se face atât prin contact direct în familie sau colectivități aglomerate, mai ales de copii (grădinițe, cămine, creșe, școli) cât și indirect, pe cale digestivă (apă și alimente contaminate, cel mai des prin intermediul vectorilor și mâinilor murdare) și respiratorie (praf ce transportă virusuri).

Receptivitatea pare a fi generală.

Se acceptă ideea că infecția lasă imunitate strict specifică pentru tipul implicat, ceea ce restrânge importanța acesteia dat fiind numărul foarte mare de enterovirusuri cu risc de infecții de-a lungul unei vieți.

Studii recente în SUA (Dorries R și col., Pattison J.R.) au arătat că fiecare dintre virusuri lasă un titru puternic de anticorpi, inițial de tip Ig.M și apoi Ig. G, dar calitativ diferiți în funcție de vârsta bolnavului. Copiii dezvoltă anticorpi strict specifici, în timp ce adulții dezvoltă anticorpi pentru mai multe serotipuri - fapt interpretat ca reacții anamnestice pentru infecții anterioare oculte.

28.3. Tabloul clinic

Variabilitatea clinică este trăsătura principală a infecțiilor enterovirale.

Se acceptă că după contactul infectant are loc o primă stație de multiplicare a virusului în epiteliul digestiv după care, prin viremie, acesta se răspândește în tot corpul, explicând afectările foarte variabile clinic. Unele manifestări vor fi expresia unui tropism viral secundar (ex. manifestările menigocerebrale, respiratorii, renale etc.), în timp ce altele ar putea fi interpretate ca reacții imunologice la locali-zarea virală (poliserozitele, miocardita etc.). În **tabelul nr. 26** sunt prezentate cele mai caracteristice manifestări clinice ale infecției entorovirale.

Tabelul nr. 26 – Cele mai caracteristce sindroame clinice produse de enterovirusuri

Manifestarea clinică	Enterovirusul responsabil
Boli febrile simple	ECHO 7, 9, 20, Coxsackie A și B
Boli febrile cu exantem	ECHO 4, 6, 9, 16, 18, 25
Boala „mână-picior-gură"	Coxsackie B

Manifestarea clinică	Enterovirusul responsabil
Conjunctivita hemoragică	Coxsackie A 24, enterovirus 70
Herpangina	Coxsackie A (2, 3, 4, 5, 6, 8, 10)
Faringita acută foliculară	Coxsackie A 21
Stomatita aftoasă	Coxsackie A și B
Rinofaringotraheobronșite	ECHO 8, 11, 18, 19, 20, Coxsackie A 21
Crup (laringita sufocantă)	ECHO 8, 11, 18, 19, 20
Pneumonii virale	Coxsackie A 15 și B 1
Pleurezii și poliserozite	Coxsackie B
Pleurodinia epidemică	Coxsackie B
Miocardita interstițială	Coxsackie B 1, 4
Pericardita seroasă	Coxsackie B 2, 4 și 5
Meningită seroasă	ECHO 4, 6, 9, Coxsackie A și B, polio 1, 2, 3
Encefalita	ECHO, Coxsackie B, polio 1, 2, 3
Infecții neuroparalitice	ECHO, Coxsackie A 7, polio 1, 2, 3
Paralizie facială izolată	Coxsackie A 2, 4, 7, 14
Alte paralizii de nervi cranieni	Coxsackie A
Poliradiculo nevrita	Coxsackie B
Enterocolite estivale	ECHO 11, 14, 19, 20, Coxsackie B 4, 5 polio 1, 2, 3, enterovirusuri neclasificate
Nefrită acută hemoragică	Coxsackie B 5
Pancreatită catarală	Coxsackie B 1 și 4
Diabet zaharat juvenil insulino-dependent	enterovirusuri (?)
Hepatită acută	Coxsackie B 3 și 5
Neuromiastenia epidemică	Coxsackie B

Infecțiile materne în cursul sarcinii ar putea avea efect teratogen, o parte din nou-născuții în cauză prezentând malformații (relația fiind probată și prin izolarea de la făt a enterovirusului implicat).

Infecții enterovirale foarte severe au fost descrise la nou-născuți și sugari, atât de tip septicemic cât și generalizat, cu implicarea atât a virusurilor *Coxsackie* cât și, mai rar, ECHO.

28.4. Diagnostic

Datele clinice sunt rareori atât de caracteristice încât să sugereze un anume enterovirus, când probabilitatea etiologică este foarte mare (cazul unor boli febrile care au exantem cu aspect caracteristic - cazul exantemului de Boston sau a megaleritemului infecțios, al herpan-ginei, al pleurodiniei epidemice, al miocarditei epidemice a sugarilor etc.). De cele mai multe ori probabilitatea se exprimă global, prin argumente indirecte, după eliminarea altor cauze posibil implicate (cazul unor afectări neurologice sau paralitice nonpoliomielitice, al poliserozitelor etc.).

Diagnosticul se sprijină pe laboratorul virusologic și serologic.

Izolarea virusurilor este posibilă din fecale, exsudat faringian, sânge și uneori și din LCR. Acestea trebuie recoltate în flacoane sterile și însămânțate pe culturi de celule. Prezența virusului se trădează prin efectul citopatogen, iar identificarea va fi făcută prin reacții de seroneutralizare cu seruri specifice. Întreaga procedură este laborioasă, cere mult timp și implică costuri mari, iar reușitele nu de-pășesc 50%, astfel încât nu pot fi efectuate de rutină în clinică sau ambulator.

Au fost elaborate și unele tehnici de diagnostic noi, moderne. Astfel este posibilă **identificarea ARN viral în culturile celulare**, în probele biologice de la bolnav sau chiar în țesuturi biopsiate sau la necropsii; tehnica dă rezultate mai rapide, dar este mai puțin sensibilă și nu permite identificarea serotipurilor implicate.

Cel mai larg folosită rămâne și astăzi **determinarea răspunsului în anticorpi** la pacient. Clasic se poate confirma o infecție prin creș-terea în dinamică a titrului de anticorpi neutralizanți într-un interval de 10-14 zile (obișnuit între faza de stare și convalescență); mai nou au fost puse bazele unor teste ELISA diferențiate pentru titrarea anticorpilor Ig.M sau totali, ceea ce diferențiază momentul infecției. Prezența Ig.M specifici va confirma infecția recentă cu un enterovirus. Și în aceste cazuri sensibilitatea de identificare a serotipului implicat este mică; între 10 și 70% dintre cazurile cercetate au apărut răs-punsuri heterotipice (creșterea paralelă pentru mai multe serotipuri).

28.5. Tratament

Nu există încă posibilitatea de tratament etiologic.

În funcție de severitatea formei clinice, tratamentul va fi simptomatic (antialgice, antipierice, sedative) și uneori patogenic: antiin-flamatorii nesteroidiene, mai rar corticioterapie în doze antiin-flamatorii, menținerea funcțiilor circulatorii (miocardite, pericardite), respiratorii (crup, pneumonii interstițiale etc.) și metabolice.

Neuroinfecțiile paralitice se tratează obligatoriu în spitale, în secții specializate cu posibilități de monitorizare în faza critică de instalare a paraliziilor, de protezare respiratorie la nevoie și de recuperare motorie în convalescență.

În cazurile de conjunctivită hemoragică a fost încercat interferonul, dar rezultatele sunt neconvigătoare.

Gamaglobulinele nu au nici o utilitate dovedită, cu excepția cazurilor de substituție la pacienții hipogammaglobulinemici.

28.6. Profilaxie

Cu excepția infecției poliomielitice, nu există profilaxie specifică.

Măsurile aplicabile sunt nespecifice, ca în toate celelalte infecții cu transmitere fecal-orală sau respiratorie. Cazurile din ambulator trebuie izolate fie la domiciliu, fie în spital, după posibilități și în special după forma clinică. Contacții vor fi supravegheați și eventual izolați la primele semne de boală.

De o deosebită importanță se dovedesc măsurile de protecție în spitale, în secțiile de nou-născuți sau de sugari, ca și la adulții cu depresie imună avansată, pentru evitarea infecțiilor nosocomiale pornite de la personalul de îngrijire.(care poate avea infecții inaparente sau forme ușoare, ținute pe picioare).

Capitolul 29

POLIOMIELITA

29.1. Definiție

Poliomielita este o boală infecțioasă și foarte contagioasă specific umană, produsă de virusurile poliomielitice și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă bifazică, cu manifestări inițiale nespecifice (boala minoră) urmate, după o remisiune scurtă, de o fază cu manifestări în principal paralitice specifice (boala majoră). Paraliziile se pot remite sau se pot constitui sechele motorii definitive. Boala lasă imunitate durabilă pe viață.

Este cunoscută la noi sub numele de „paralizie infantilă".

29.2. Etiologie

Virusurile poliomielitice sunt clasificate între enterovirusuri. Au dimensiuni mici (24-30 nm) și conțin ARN. Se cunosc trei serotipuri cu antigenitate distinctă, patogenitate diferită și risc de infecție naturală variabil cu arealul geografic:

– tipul 1, cunoscut inițial sub numele Brunhilde (după numele persoanei de la care a fost izolată prima tulpină de acest tip), este serotipul cu cea mai mare răspândire în lume;

– tipul 2, la fel de răspândit, dă forme clinice mult mai puțin grave. Prima tulpină izolată a fost denumită Lansing;

– tipul 3 - are circulație mai restrânsă. Prima tulpină izolată a primit pe aceleași criterii numele persoanei de la care a fost izolat (Leon).

Virusurile poliomielitice sunt patogene pentru om în mod natural și la maimuță în condiții de infecție experimentală per os sau intracerebrală. Astăzi sunt izolate și studiate pe culturi celulare de rinichi de maimuță, celule HeLa și celule de amnios uman.

Rezistența în mediul natural este diferită, în funcție de condițiile întâlnite. Astfel virusul rezistă mai bine la frig și în apele poluate, dar este sensibil la căldură și la ultraviolete. Dintre alimente rezistă bine în laptele nefiert și în preparatele lactate, dar este distrus prin pasteurizare sau încălzire timp de 30 de minute la 60 de grade. Clorinarea apei de conductă distruge virusurile poliomielitice.

Dezinfectantele uzuale se dovedesc eficiente (sublimat, soluții oxidante, clorhexidină etc.).

29.3. Epidemiologie

Până de curând poliomielita a avut o răspândire pe tot globul.

După introducerea vaccinării de masă (1990), pe măsura cuprinderii unor populații din ce în ce mai largi, aria de răspândire a bolii naturale s-a restrâns în asemenea măsură încât există speranța eradicării apropiate a bolii. OMS a elaborat încă din 1988 un plan multinațional de eradicare a poliomielitei până în anul 2000 (lucru posibil prin faptul că nu există rezervor extrauman de virus, iar rezistența naturală a viruslui permite un control relativ facil al căilor de transmitere).

Boala naturală are răspândire preponderentă de sezon cald, de vară - toamnă în regiunile temperate, sezonalitaea dispărând în regiunile tropicale și subtropicale.

Rezervorul de virus este strict uman (bolnavi cu forme clinice manifeste, dar mai ales cei cu infecții inaparente, care reprezintă marea majoritate a cazurilor). Aceștia elimină virusul în urma replicării active intestinale, chiar de la începutul bolii pe o perioadă de 2-4 săptămâni (uneori mai mult), prin fecale. S-a demonstrat prezența virusului și în secrețiile respiratorii - la fel ca și celelalte enterovirusuri pentru o durată mai scurtă, de circa 10 zile, cu posibilități de transmitere prin contact direct, prin picături de secreții respiratorii.

Nu există excretori cronici și nici surse de virus extraumane.

Indicele de contagiozitate era apreciat ca mare (în jur de 90%, fiind luate în calcul toate tipurile de infecție, aparente și mai ales inaparente).

Calea de transmitere principală este fecal-orală, prin contact direct, dar de cele mai multe ori indirect, prin vehicularea la distanță a virusurilor prin praf, apă și alimente expuse accesului liber al vectorilor. S-a demonstrat că aceasta este calea dominantă în țările cu grad scăzut de sanitație, în timp ce cazurile prin contact apropiat caracterizează focarele din țările dezvoltate.

Receptivitatea până în perioada vaccinării era considerată generală, cu posibilitatea trasmiterii transplacentare și prin alăptare a unor anticorpi materni de care beneficiau sugarii până pe la vârsta de 4-6 luni.

Cei mai mulți bolnavi sunt la vârsta copilăriei, adulții având probabil un grad de imunitate câștigată prin infecții latente.

Situația actuală este radical schimbată.

Vaccinarea sistematică timp de peste 35 de ani a determinat schimbări la toate nivelele lanțului epidemic.

În primul rând, morbiditatea a scăzut în asemenea măsură încât există țări care nu au mai înregistrat nici un caz în ultimii ani. Sondaje minuțioase au arătat în aceste țări dispariția aparentă din circulație a tulpinilor sălbatice de virus, înlocuite cu tulpinile atenuate vaccinale.

Spre deosebire de acestea, la noi în țară încă se mai întâlnesc unele cazuri, cele mai multe fiind apărute ca accidente postvaccinale

și nu produse de virusul sălbatic. În același timp, ori de câte ori vaccinarea nu a fost corect aplicată, regional sau chiar la nivelul unor colectivități foarte restrânse (cazul unor creșe, leagăne etc.) au apărut cazuri de îmbolnăviri cu virus sălbatic, demonstrând că acesta continuă probabil să circule în mod ocult.

Cazurile de poliomielită apărute într-o populație majoritar vaccinată:

- pot să fie infecții naturale cu virus sălbatic la persoane rămase receptive;
- pot să fie cazuri accidentale cu virus vaccinal, fie la receptorii ca atare (în anumite condiții), fie la contacții apropiați ai acestora.

Pentru ca un caz de infecție paralitică să poată fi acceptat ca accident vaccinal, riscul fiind apreciat la nivel de 1 caz/1 milion de vaccinați pentru receptorul primei doze de vaccin și de 1 caz/5,5 milioane de vaccinați pentru contacții receptorului, trebuie ca:

- boala să apară cel mai devreme după 4 zile de la vaccinare;
- să apară cel mai târziu la 30 de zile (pentru receptorii direcți) sau 60 de zile la contacții apropiați ai receptorului;
- paralizia să nu apară mai devreme de 6 zile de la vaccinare;
- paralizia să aibă toate caracterele afectării neuronului motor periferic;
- datele de laborator să confirme infecția (să nu fie implicate alte virusuri paralitogene);
- să apară în plină campanie de vaccinare cu virus viu atenuat;
- să se dovedească existența unor deficiențe imune la receptor sau contactul bolnav;
- cele mai multe cazuri de infecții paralitice accidentale postvaccinale se datorează reexacerbării neuropatogenității tulpinii de virus vaccinal după trecerea prin gazda umană sau, mai rar, unor deficiențe de atenuare.

Cât timp există încă pe glob regiuni cu poliomielită naturală sau, altfel spus, cu vaccinare incompletă, riscul de boală rămâne, potențial, pe tot globul. În acest sens este demonstrativă epidemia din Finlanda din 1984, țară în care este folosit vaccinul parenteral cu virus omorât. A fost introdus de către turiștii din zona mediteraneană virusul tip 3, care a dezvoltat o epidemie estimată la peste 100.000 de persoane afectate, transmiterea fiind apreciată predominant prin contact direct („person to person").

29.4. Patogenie

Infecția urmează modelul de tip 3, invaziv, prezentat într-un capitol precedent.

După ingestie virusul rezistă barierelor naturale opuse de organism, se fixează rapid și se multiplică la nivelul epiteliului digestiv (chiar și în faringe, dar mai ales în epiteliul intestinal și în formațiunile limfatice

de la acest nivel). De aici penetrează în organism producându-se o *viremie de obicei scurtă* (de ordinul orelor, 1-2 zile) și, datorită unui neurotropism particular, *penetrează la nivelul Sistemului Nervos Central (SNC).*

Invazia SNC nu este o etapă obligatorie; se produce doar în 1-2% dintre cazuri și pare favorizată de calitățile patogene ale virusului, dar mai ales de puterea de apărare a gazdei – care poate fi diminuată în cazuri de eforturi fizice, traumatisme, stresuri, boli intercurente, chiar tratamente injectabile minore, amigdalectomie. Virusul penetrează neuronii motori spinali și corticali, continuând să se multiplice intracelular cu distrugerea celulei gazdă.

29.5. Anatomie patologică

Cele mai importante leziuni se produc la nivelul nevraxului, în coarnele anterioare ale măduvii spinării și în mai mică măsură în alte segmente (trunchi cerebral, talamus, scoarță cerebrală), *afectând doar substanța cenușie (de unde și denumirea de poliomielită)*. La acest nivel se descriu aspecte de neuronofagie, dar și leziuni inflamatorii (hiperemie și edem, infiltrate cu celule inflamatorii), ultimele fiind reversibile pe parcursul evoluției bolii.

Cazurile letale demonstrează leziuni distrofice și inflamatorii și la alte organe - plămân, ficat, miocard etc.

29.6. Tablou clinic

Incubația este variabilă, de la un minim de 3 zile la peste 30 de zile, cu o medie de 7-10 zile. Incubațiile cele mai scurte au aparținut cazurilor deosebit de severe cu polioencefalită, având în antecedente amigdalectomii recente.

Perioada de invazie (prodromală) mai este cunoscută și sub numele de *boala minoră*. În această perioadă apar manifestări nespecifice și de intensitate medie: febră - nu foarte înaltă și bine suportată, curbatură moderată, uneori manifestări respiratorii de tip cataral superior, sugerând o viroză respiratorie („gripa de vară" a autorilor clasici), iar alteori manifestările sunt în sfera digestivă (anorexie, grețuri și senzație de vomă, dureri abdominale și scaune diareice) în context febril. Pot să fie prezente și unele manifestări nervoase (iritabilitate, insomnie sau somnolență, cefalee).

Această perioadă poate lipsi (în 5-10% din cazuri). Mai frecvent însă, evoluția clinică se oprește după această fază (formele abortive de boală).

Urmează o *fază de remisiune clinică* de 2-5 zile, simptomatologia atenuându-se până la aparența de sănătate restabilită.

Într-un număr mic de cazuri (2-5%) urmează *„boala majoră"*. Se descrie astfel o primă fază „preparalitică" de 2-4 zile, semnalată de revenirea brutală a semnelor de boală, în primul rând a febrei, mai înaltă și mai supărătoare decât în faza prodromală (peste 39 de grade). La aceasta se adaugă cefalee, disconfort general, indispoziție, curbatură până la mialgii, care nu permit liniștea bolnavului, nevralgii și parestezii. Copiii nu se lasă examinați din cauza acestor dureri difuze.

Examinarea atentă poate surprinde unele manifestări neurologice premonitorii: fasciculații musculare, unele modificări de forță musculară segmentară - în sensul diminuării acesteia. S-a descris astfel hipotonia mușchilor cefei și a jgheaburilor vertebrale (astfel, copiii care țineau capul sus prezintă o inerție a cefei, copiii ce puteau sta în șezut refuză poziția, copiii mai mari nu mai stau în picioare etc.) sau a musculaturii abdominale cu „migrația ombilicului" de partea sănătoasă etc. De multe ori se instalează un sindrom meningean patent și apar frecvent asimetrii sau modificări în plus sau în minus ale reflexelor osteotendinoase.

Stadiul paralitic se manifestă după 2-4 zile de la reinstalarea suferințelor prezentate și parcurge obișnuit două etape. Primele 10-14 zile reprezintă etapa de instalare a paraliziilor, după care urmează etapa de retragere a acestora, de durată mult mai lungă, inclusiv în convalescență (maximum 3 ani). Schema evoluției complete este arătată în **fig. nr. 18**.

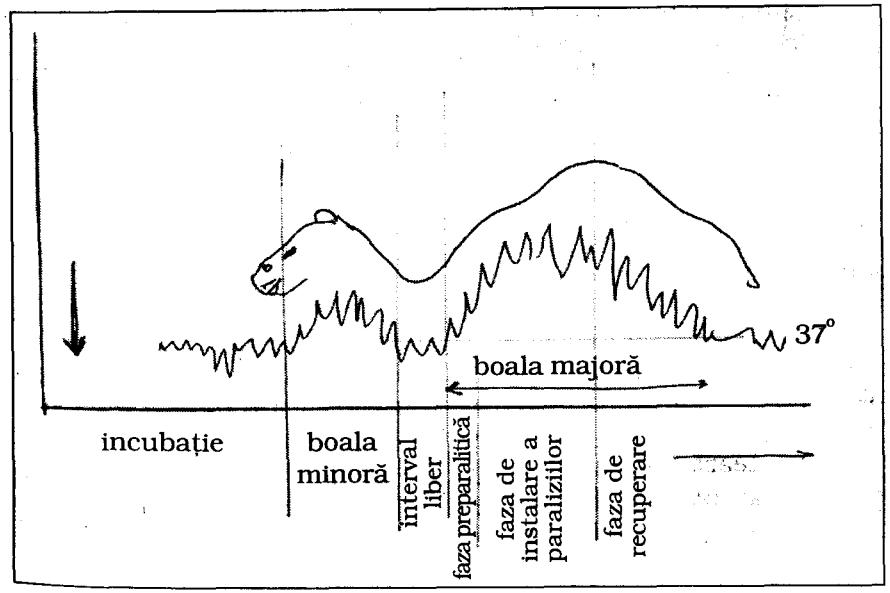


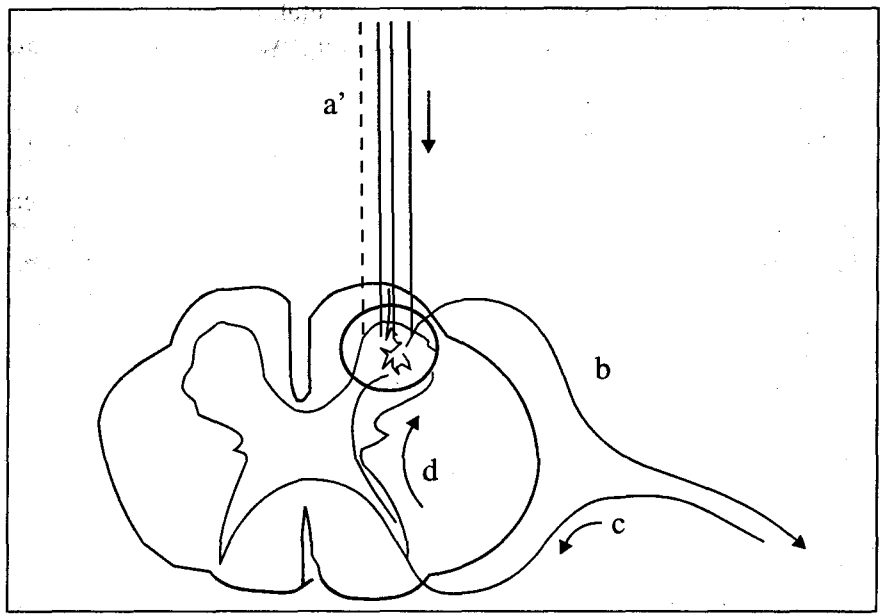
Fig. nr. 18 – Schema evoluției bolii și curba febrilă „în dromader" din poliomielită

Paraliziile se instalează brusc și nu prin accentuarea progresivă a hipotoniilor descrise. Ele exprimă leziunile apărute la nivelul neuronului motor periferic din coarnele anterioare ale măduvei sau corespondentul acestora din nucleii anteriori ai trunchiului cerebral. Paraliziile au o sumă de caracteristici specifice, definitorii:

– se instalează dintr-o dată („paralizia de dimineață") afectând teritorii indemne până în acel moment;

– sunt flasce (tonusul muscular dispare prin întreruperea căilor extrapiramidale ce permit stimulilor descendenți să ajungă la nivelul mușchiului), adevărată „secțiune" prin leziunea neuronală (**fig. nr. 19**);

- se însoțesc de areflexie osteotendinoasă, din cauza întreruperii arcului reflex;



a = căile nervoase descendente piramidale (a) și extrapiramidale (a')
b = fibre motorii eferente ale nervului spinal - calea finală comună
c = fibre aferente (sensitive) ale nervului spinal
d = arcul reflex

Fig. nr. 19 – Schema consecințelor întreruperii căilor nervoase descendente și orizontale prin leziunea neuronului motor periferic

– debutează întotdeauna la rădăcinile membrelor, proximal, datorită faptului că acești mușchi au raportul de inervație cel mai mare (acesta definește numărul de fibre musculare inervate de un neuron. Este de cca 1 neuron la 2000-4000 de fibre la mușchii posturali și ai centurii scapulare și doar de 1/10-1/20 la nivelul mușchilor fini ai degetelor, mimicii, pleoapelor etc.). Considerând acest raport ca factor de multiplicare, se înțelege de ce la un număr egal de neuroni lezați manifestările vor fi prezente mai întâi la mușchii cu raport mare de inervație;

– apar fără nici o ordine fixă, prestabilită;

– paraliziile sunt asimetrice;

– respectă antagoniștii aceluiași segment afectat (sunt prinși sau flexorii sau extensorii, niciodată împreună);

– se extind în zilele următoare (pentru o perioadă de 10-14 zile) fie prin afectarea și a altor segmente medulare, fie „coborând" distal de-a lungul membrului deja afectat;

– nu afectează concomitent și căile sensibilității pe teritoriul paraliziilor;

– pot fi dureroase (patogenia acestor dureri este încă în discuție. Sunt acuzate fibrele Gamma musculare - cele care suportă receptorii proprioceptivi sensibili la tracțiune – neafectate, dar solicitate prin relaxarea atonă a celorlalte fibre, ca și apariția unor spasme musculare din partea fibrelor musculare încă indemne din masa mușchiului). Durerile pot lipsi dar pot să și domine tabloul clinic;

– se pot recupera după 10-14 zile de la apariția primelor paralizii. Recuperarea este explicată prin *„ieșirea de sub inhibiție" a unor neuroni* ce au participat la instalarea paraliziilor, dar fără să fi fost distruși de virus (inhibiție fiziologocică „de protecție" sau inflamatorie etc.). Primii mușchi care se recuperează sunt ultimii paralizați, ordinea recuperărilor fiind inversă față de instalarea paraliziilor. Recuperarea poate fi totală, dar de multe ori lasă unele grupe musculare afectate;

– se însoțesc și de unele manifestări vegetative în sectorul afectat. Au fost descrise variații de temperatură, de sudorație segmentară, de vasodilatație, explicate prin afectarea unor neuroni din coarnele laterale ale măduvei în segmentele medulare afectate.

Pe toată durata evoluției pacientul este permanent conștient. Fac excepție cazurile de afectare a encefalului (polioencefalite, poliobulbite, poliomieloencefalite etc.).

Febra și starea generală se remit imediat ce este depășită etapa de instalare a paraliziilor. Pe toată durata evoluției, aspectul bifazic al febrei (din boala minoră - mai mică și boala majoră - mai înaltă și de durată) a sugerat aspectul de „febră în dromader" (**fig. nr. 18**).

Perioada de remisiune clinică coincide cu faza de recuperare. Viteza recuperărilor este mare în primele zile și din ce în ce mai mică pe parcurs.

Recuperările sunt posibile timp de trei ani. În acest interval se recuperează în primul an, spontan și prin tratament, aproape 75% din tot ce se va recupera. În anul al doilea, printr-un tratament asiduu, se mai poate recupera 10-15%, iar în ultimul an doar 5-10%. Mușchii afectați definitiv vor duce în timp la mari tulburări trofice,

deformații și scurtări ale membrelor, cu atât mai importante, cu cât boala s-a produs în perioada de creștere.

După 3 ani nu mai există decât șanse de corecție prin mijloace ortopedice-chirurgicale sau de suplinire prostetică a funcțiilor pierdute.

29.7. Complicații

În perioada bolii acute pot apărea complicații în urma deficitelor instalate (cele mai grave fiind în formele encefalitice sau bulbare care determină insuficiență respiratorie „umedă" - din cauza paraliziei ventilatorii bolnavul se înecă în propriile secreții traheobronșice – sau „uscată" - prin tulburările mari de ritm respirator cu modificări secundare de echilibru acidobazic, a concentrațiilor gazelor în sânge, cu hipoxie și hipercapnie. În formele spinale înalte pot apărea pneumonii de aspirație sau de stază, leziuni trofice cutanate până la apariția de escare și, în urma imobilizărilor prelungite, decalcificări, litiază renală, hipotrofii ale unor mușhi neafectați direct etc.

Mai frecvente sunt suprainfecțiile bacteriene respiratorii, urinare sau cutanate, cu germeni diverși. Atenție la pacienții spitalizați în privința riscului unor infecții nosocomiale cu germeni „de spital", rezistenți la antibiotice.

29.8. Forme clinice

Cele mai frecvente, între 90 și 95% dintre cazurile de infecție, sunt ***formele inaparente***. Acestea pot fi apreciate retroactiv prin diagnostic serologic, explicând imunizarea ocultă a populației adulte. Epidemiologic, reprezintă forma naturală majoră de circulație în populație a virusurilor poliomielitice.

Formele abortive reproduc doar simptomatologia bolii minore. Se întâlnesc în proporție de 3-5% din totalul infecțiilor și pot trece nediagnosticate în absența unor date sugestive epidemiologice (contact cu un bolnav sau receptor proaspăt vaccinat oral, focar sau sezon epidemic) sau virusologice.

Formele meningiene sunt în proporție de 1-2% și reprezintă forme neparalitice ale bolii majore; acestea reproduc simptomatologia meningitelor acute seroase, fără elemente specifice de diagnostic în afara datelor epidemiologice și de laborator virusologic. Autorii clasici atrăgeau atenția asupra evoluției particulare a citologiei și albuminei din LCR, cu valoare de diagnostic diferențial față de alte boli paralitice: LCR conține la început o celularitate bogată (câteva sute de celule mononucleare diverse/mmc și puțină albumină - sub 0,1 g%, denumită „disociație citoalbuminoasă"), pentru ca în evoluție aspectul să se inverseze prin scăderea numărului de celule și creșterea albuminorahiei - „disociația albuminocitologică"). Astăzi, beneficiind de posibilități de diagnostic virusologic și datorită riscului de agravare a evoluției prin puncție lombară, nu se recomandă cercetarea LCR.

Formele paralitice. În funcție de segmentul afectat există:

1. **Forma spinală**, cea mai frecventă (peste 70%) apare în mai multe aspecte:

– forme înalte (cervicale) - cu afectarea musculaturii cefei, jgheaburilor paravertebrale, membrelor, dar mai ales cu paralizie ventilatorie - fie numai de tip costal, fie totală, prin afectarea și a nervului frenic. Aceasta se însoțește de insuficiența respiratorie de tip „umed" descrisă, cu risc letal important;

– formele medii (toracice) - cu afectarea ventilatorie parțială (doar costală) și posibil a centurilor, rareori afectând și trunchiul cu imposibilitatea poziției șezânde. Predispune la complicații, dar mai puțin grave;

– formele joase (lombare) – cele mai ușoare din perspectiva riscului de complicații și - din fericire - cele mai frecvente. Afectează centura inferioară, uneori și aparatul urogenital (pareză vezicală).

2. **Forma bulbară** (5-25%) este mai frecventă la persoanele amigdalectomizate. Există și aici mai multe variante:

– formele anterioare, cu afectarea nucleilor motori ai nervilor cranieni anteriori (III, IV, V, VI, VII), cel mai frecvent faciale și oculomotorii;

– formele pesterioare, cu afectarea nucleilor nervilor posteriori cranieni (IX, X, XI și XII) care, prin paralizia deglutiției și masticației, a fonației și chiar a respirației corecte, pot antrena insuficiență respiratorie „umedă" și risc mare de aspirație cu pneumonii sau sufocare prin corp străin;

– formele ce afectează centrii vitali - respiratori și circulatori.

Afectarea centrului respirator bulbar antrenează o respirație haotică deficitară, cu hipoxie, cianoză, hipercapnie (modelul „uscat" de insuficiență respiratorie, foarte gravă prin riscul de stop respirator).

Afectarea centrului circulator bulbar se manifestă prin tahicardie, scăderea tonusului vascular periferic și a tensiunii arteriale, scăderea debitelor circulatorii, extremități reci, paloare, colaps, fiind posibil să se ajungă la șoc sau stop cardiac-respirator.

3. **Formele encefalitice** sunt:

– difuze (manifestate în principal prin comă febrilă);

– forme pseudotumorale, cu manifestări localizatoare. Între acestea, foarte grave, cu risc letal, sunt encefalitele de trunchi;

– forme cerebeloase (cu tulburări de echilibru, astazie-abazie, incoordonare, tremurături intenționale etc.)

4. **Forme mixte** (spinobulbare, encefalomielitice, encefalobulbare etc.)

5. **Forme atipice** - simetrice (simulând mielită transversă), de hemitrunchi (simulând un sindrom piramidal etc.).

După maniera de instalare și extindere în evoluție a paraliziilor sunt descrise:

– formele **ascendente** - cu risc de a afecta secundar și encefalul (mielo-encefalite, mielobulbite etc.). Din fericire, evoluția „sare peste

bulb" în majoritatea cazurilor. Formele ascendente mai poartă numele de „sindrom Landry";

– formele **descendente** - cu potențial evolutiv mult mai benign.

După vârsta bolnavului:

– sugarii fac forme foarte severe, înalte, cu insuficiență respiratorie, letalitate ridicată și sechele majore;

– copiii mai mari fac forme spinale. Gravitatea este mai mult reziduală prin sechelele ce determină, consecutiv creșterii somatice a copilului, mari deformări greu de corectat;

– adolescenții și adulții fac forme mai ușoare, cu recuperare bună - probabil prin modificarea receptivității (imunizare ocultă) sau printr-o bună capacitate de apărare. Nu sunt excluse formele severe și chiar letale;

– gravidele fac infecții abortogene. Infecția *in utero* a fătului antrenează moartea și expulzia acestuia. Nu s-au descris malformații fetale după infecții în cursul sarcinii;

– persoanele vaccinate pot face boala. Cei ce au primit vaccin oral cu virus viu atenuat pot face boala după intervale mai mari de la vaccinare (la vârstă adultă) și chiar forme paralitice, neexistând anticorpi neutralizanți circulanți care să împiedice invazia SNC.

Cei care au fost vaccinați cu vaccin parenteral cu virus omorât fac cu ușurință infecția intestinală (inaparentă sau boala minoră), dar sunt de obicei protejați împotriva formei paralitice.

29.9. Diagnostic

Diagnosticul pozitiv comportă două etape:

1. *Suspiciunea clinică* se susține pe datele:

– epidemiologice (sezon epidemic, focar cunoscut, contact apropiat cu un bolnav sau suspect, dar mai ales, în zilele noastre, cu un receptor recent vaccinat oral),

– anamnestice (vaccinat recent, de 4-6 zile minimum, ridică ipoteza unei poliomielite vaccinale, iar o vaccinare veche îndepărtează posibilitatea bolii actuale)

– clinice (în primul rând bazate pe evoluția bifazică febrilă, cu identificarea retroactivă a bolii minore, și pe caracterele definitorii descrise ale paraliziilor).

2. *Confirmarea este obligatorie și se sprijină pe diagnosticul virusologic:*

– recoltarea de la bolnav a produselor patologice: exsudat faringian sau, preferabil lichidul de spălătură nasofaringiană recoltat steril, fecale și mai rar sânge. Deși este posibilă izolarea și din LCR, nu se recomandă puncția lombară din cauza riscului de agravare;

– transportul probelor la laboratorul de referință va fi cât mai rapid, preferabil într-un container cu gheață;

– însămânțarea produselor pe culturi celulare specifice cu incubarea și examinarea periodică;

– identificarea se va face prin cercetarea efectului citopatogen și a reacțiilor de identificare serologică a virusului extras în supernatant. De cele mai multe ori se fac și teste specifice de patogenitate sau de identificare.

3. *Diagnosticul serologic* are o valoare dublă. Pe de o parte, descoperirea la bolnav a anticorpilor protectori de la prima determinare obligă la considerarea implicării altor virusuri paralitogene (din celelalte grupuri de enterovirusuri). Pe de altă parte, creșterea în dinamică a titrului de anticorpi de minim 4 ori pe parcursul evoluției sprijină diagnosticul de boală actuală.

Se recurge uzual la testul anticorpilor neutralizanți și la RFC.

Pentru clinician, diagnosticul trebuie să fie prezumtiv („neuroviroză paralitică, probabil poliomielită"). Confirmarea etiologică se face într-o comisie ministerială care ia în considerare toate elementele de diagnostic.

29.9.1. Diagnosticul diferențial

Acesta se impune mai ales în formele atipice:

– formele abortive - trebuie deosebite de enterocolitele banale, alte diarei pasagere, viroze respiratorii etc.;

– formele meningiene - cu alte meningite seroase virale, bacteriene (tratate insuficient, TBC, leptospirale etc.), dar și cu meningismul ce însoțește unele viroze febrile (gripa) sau cu reacțiile meningeene de vecinătate;

– formele spinale - cu alte afecțiuni însoțite de paralizii:

• traumatisme soldate cu leziuni de nervi periferici (afectează și căile senzitive), cu leziuni toxice de vecinătate (injecții în sau perinerv);

• leziuni medulare de tip transvers (infecțioase sau degenerative, rar traumatice);

• sindromul piramidal frust (cu monoplegie) interesează mai ales segmentele distale ale membrelor și se însoțește de hiperreflexie osteotendinoasă și de semnul Babinsky;

• poliradiculonevrita ascendentă (aspect caracteristic al LCR cu hiperalbuminorahie și celularitate redusă);

• nevrite motorii toxice (etanolice, medicamentoase, prin plumb etc.) sau infecțioase (în bruceloza cronică);

– formele bulbare trebuie deosebite de complicațiile paralitice ale difteriei și botulismului, ca și de alte afectări vasculare, tumorale sau infecțioase, altele decât poliomielitice;

– formele encefalitice vor fi diferențiate de:

• comele de alte etiologii (vasculare, metabolice, prin edem cerebral acut de diverse cauze);

• de encefalitele infecțioase primare de alte cauze și cele secundare;

• de stările comoționale posttraumatice (afebrile de obicei);

• de meningoencefalitele purulente.

29.10. Prognostic

Cele mai multe forme de boală ajung la vindecare. Mortalitatea se situează în jurul a 5%, dar afectează în principal sugarii și formele înalte, bulbare sau mielobulbare (între 25 și 75%).

Formele paralitice se pot recupera complet, dar multe lasă sechele motorii definitive.

Elemente de prognostic favorabil sunt:

- vârsta mai mare a copilului, către adolescență sau chiar adult;
- coloratura mai puțin evidentă a bolii (febră moderată, sindrom algic puțin intens);
- localizarea joasă a paraliziilor;
- tendința mai puțin extensivă a paraliziilor;
- recuperarea rapidă imediată a paraliziilor instalate.

Elemente de prognostic prost pot fi considerate:

- evoluția zgomotoasă (cu febră mare și algii intense);
- vârsta fragedă;
- amigdalectomie, mai ales recentă;
- forma ascendentă și rapid extensivă a paraliziilor;
- afectarea bulbară sau encefalitică;
- apariția semnelor de insuficiență respiratorie;
- tendința slabă de recuperare imediată a deficitului motor.

29.11. Tratamentul

Nu există încă nici un tratament etiologic.

Poliomielita este o boală cu spitalizare obligatorie și declarare nominală. Măsurile terapeutice vor fi adaptate fazei și formei evolutive.

În faza de instalare a paraliziilor:

1. *repaosul la pat este obligatoriu* pe absolut toată perioada de risc de instalare a paralizilor. Concomitent se vor evita traumatismele (injecțiile i.m., punctiile rahidiene, consulturile intempestive, masajele). După apariția paraliziilor segmentele afectate trebuie sprijinite în pozițiile anatomice, între perne (se vor evita mijloacele rigide de contenție, dat fiind riscul de escare rapide). Această poziționare scade intensitatea durerilor și previne apariția unor poziții vicioase;

2. *dieta* trebuie adaptată stării clinice și mai ales trebuie să evite riscurile de apariție a pneumoniei de aspirație atunci când există tulburări de deglutiție. Se va avea în vedere asigurarea necesarului de lichide, de calorii, de minerale și de vitamine;

3. *medicația simptomatică* va urmări diminuarea suferințelor (sedative ușoare, antialgice, etc.);

4. *tratamentul patogenic* se impune în formele severe și înalte, începând cu protezarea respiratorie, monitorizarea circulatorie și metabolică, oxigenarea corectă și asigurarea unei bune funcții renale.

Formele dureroase beneficiază de aplicații locale de căldură (comprese calde, parafină, săculeți de sare, mălai, nisip încălzite). Acestea se mențin pe loc la o temperatură în jur de 40 de grade (la limita suportării de către pacient) timp de 30 de minute, de 2 ori pe zi. Metoda poartă numele sorei medicale care a impus-o în anul 1957, în Australia - metoda Kenny. Pe lângă atenuarea suferințelor, metoda grăbește recuperarea motorie și intensifică gradul de recuperare, putând fi folosită cu succes și în perioada de retrage a paraliziilor, până la recuperarea completă.

5. *antibioticele*, numai pe cale orală sau i.v., sunt indicate doar în caz de complicații de suprainfecție.

6. *tratamentul recuperator* începe numai în perioada de retragere a paraliziilor și se va continua cu insistență cât timp va fi necesar:

- imediat ce începe declinul paraliziilor se vor face mișcări pasive, mișcări sub apă, aplicații de căldură locală, vitaminoterapie B, C și anabolizante de sinteză;
- treptat se va trece la metode de stimulare electrică, la aplicații de raze ultraviolete sau infraroșii calde, gimnastică recuperatorie specială etc.;
- paraliziile sechelare pot fi corectate ortopedic (artrodeze, alungiri de segmente, corectări de ax, proteze de sustenție) și chiar chirurgical (implantări de nervi urmate de reînvățarea mișcărilor etc.).

Atenție: corticoterapia nu ajută, ci poate accentua severitatea bolii, și nu va fi, deci, folosită.

29.12. Profilaxia

Poliomielita poate fi prevenită și ,conform previziunilor OMS, eradicată până în anul 2000. Acest lucru este posibil datorită rezistenței scăzute în mediu a virusului și faptului că nu există rezervor extrauman de infecție. În acest fel se speră că vaccinarea întregii populații receptive (sau cel puțin a unei proporții de 90%) va fi urmată de dispariția bolii.

Vaccinarea a fost introdusă de savanții americani Salk (1960) și Sabin (1961) care, mult mai târziu, au fost recompensați pentru aceasta cu premiul Nobel pentru medicină.

Salk a produs ***vaccinul cu virus inactivat***, cu administrare parenterală. Conține toate cele trei serotipuri virale în anumite proporții și asigură o protecție la aproximativ 95% dintre vaccinați. Induce apariția în sânge a anticorpilor neutralizanți, prevenind etapa de viremie și invazie a SNC în caz de infecție. Nu previne însă infecția, care poate evolua nestingherită fie în formă inaparentă, fie ca boală minoră.

Schema de vaccinare constă în trei inoculări la 1-2 luni interval, urmate de o a patra administrare după 4-12 luni de la a treia. La fiecare 5 ani se va face câte un rapel de întreținere a titrului protector.

Indicația principală a acestui tip de vaccin se adresează persoanelor cu deficit imun congenital sau dobândit și gravidelor.

Multe țări, cum sunt cele din nordul Europei, au adoptat acest tip de vaccin, neavând o circulație naturală intensă de virus sălbatic.

Vaccinul este scump și are o complianță redusă. Nu determină accidente postvaccinale.

Vaccinul cu virus viu atenuat a fost introdus de Sabin un an mai târziu. Atenuarea a fost obținută în laborator, de o manieră care exclude redobândirea patogenității prin trecerea pe alte gazde umane,

Vaccinul conține toate cele trei serotipuri. Se administrează oral, virusurile comportându-se ca și virusul sălbatic (se va multiplica în celulele intestinale) și va determina o reacție de apărare locală ce se va concretiza într-o adevărată imunizare „la poarta de intrare" prin apariția de IgA secretor și a unei populații de limfocite T și B cu memorie. Virusurile se vor excreta fecal, circulând liber - la concurență cu cele sălbatice. Astfel se explică transmiterea lor la contacții apropiați cu imunizarea și a acestora.

Dacă virusul, chiar atenuat, pătrunde în sânge și disemineză (ca urmare a unor vicii locale de apărare sau prin interferență cu alte infecții concomitente) poate evolua către o formă paralitică de boală (vezi poliomielita postvaccinală).

Schema de vaccinare: se adminstrează copiilor de la vârsta de 6 săptămâni, prin două doze la interval de 6-9 săptămâni. Un prim rapel urmează la 10-15 luni după doza a doua, printr-o singură administrare de vaccin trivalent, iar al doilea rapel la vârsta de 9 ani cu aceeași doză de vaccin trivalent. Unii autori recomandă acest rapel la intrarea în clasa I, adică la 6-7 ani.

Avantajele acestui preparat sunt multiple:

– prețul de cost este mult mai mic, permite o vaccinare în masă fără efort financiar prea mare, făcându-l accesibil și țărilor mai sărace;

– complianța este foarte bună, administrarea nu cere instructaj sau calificare deosebite;

– imunitatea apare mai rapid, putând fi adminstrat chiar în epidemii, cu care se obține jugularea acestora;

– prin competiție, elimină din circulația naturală virusul sălbatic;

– transmiterea la contacți lărgește aria de imunizare (se extinde și la contacții receptivi).

Dezavantajele trebuie cunoscute:

– nu poate fi administrat la gravide și imunodeprimați;

– poate da accidente (poliomielită postvaccinală) - foarte rare;

– serotipul 3 are o imunogenitate mai slabă.

Din punct de vedere epidemiologic, obținerea imunizării la cel puțin 90% din masa populației previne apariția unei epidemii. Scăderea sub acest nivel comportă un risc epidemic. Pentru protejarea populației se impune în plus și prevenirea reintroducerii unui virus sălbatic în comunitatea respectivă (vezi accidentul din Finalnda). De aceea adulții care nu au fost vaccinați niciodată, înaintea unei călătorii în țări cu endemicitate (cazul țărilor în curs de dezvoltare), vor fi vaccinați sumar, cu două doze de vaccin oral (VPOT) la interval de o lună.

Măsuri complementare:

– gammaglobulinele autohtone nu protejează (nu conțin anticorpi neutralizanți circulanți) - cu excepția celor fabricate din sângele unor donori vaccinați parenteral (cazul țărilor nord-europene, Angliei ș.a.). Acestea trebuie administrate cât mai devreme - în primele 2-3 zile de la contact, în doză mare 0,3 ml/kg corp, cu o eficiență de până la 1 lună. Se recomandă persoanelor foarte receptive deja infectate (gravide, copii receptivi din colectivități);

– măsurile nespecifice sunt cele cunoscute;

– în focar, după internarea cazului, se va face dezinfecție terminală și supravegherea contacților timp de minim 14 zile (eventual și o protecție cu gammaglobulină a celor receptivi);

– în spital, pe lângă izolare (protecție față de riscul suprainfecțiilor) timp de 6 săptămâni, se va asigura desinfecția continuă prin formol și curățenie;

– în epidemii, se vor controla oportunitățile de transmitere (aglomerații, ștranduri, asigurarea clorinării apei potabile etc.).

ENTEROCOLITA POSTANTIBIOTICE

30.1. Definiție și forme clinice

Conform lucrărilor Simpozionului din 1983 de la Zürich a reieșit că acest tip de efect advers al terapiei cu antibiotice, mai ales după administrare orală, poate apărea după un interval de timp variabil de la un pacient la altul, îmbrăcând unul dintre cele trei tipuri clinice recunoscute:

– ***diareea simplă*** - forma cea mai frecventă, cu apariție precoce sub tratament și neînsoțită de colită, este rapid reversibilă după încetarea administrării. Este forma cea mai beningnă și nu duce în mod obișuit la dezechilibre metabolice.

Mecanismul pare să fie o simplă iritație chimică asupra mucoasei intestinale, care se apără prin accelerarea peristaltismului și evacuării conținutului iritant.

– ***colita simplă***, nespecifică, apare ca o consecință a perturbării florei bacteriene intestinale. Antibioticele, administrate o perioadă ceva mai lungă, induc dismicrobism intestinal și, uneori, chiar selectează o floră patogenă rezistentă.

Mucoasa apare hiperemiată, inflamată, friabilă și uneori sângerândă ușor la traumatisme instrumentare.

– ***colita pseudo-membranoasă*** reprezintă forma cea mai severă, dar și cea mai rară; corespunde unui stadiu mai avansat de inflamație mucoasă, cu formarea de plăci gălbui și de pseudomembrane caracteristice.

La începuturile antibioterapiei, în perioada lansării penicilinelor, germenul cel mai frecvent implicat a fost *stafilococul patogen penicilinazo-secretor*, dar ulterior locul acestuia a fost luat de *Clostridia difficile* – bacil Gram pozitiv anaerob sporulat ce populează în mod natural intestinul uman, mai ales al nou-născuților (35-65%) și mai rar al adulților (doar 3-5%). În aceste cazuri germenul este selectat prin tratamente prelungite, mai ales cu lincosamide (și parenteral și oral), dar nu numai. Mai sunt acuzate Ampicilina și cefalosporinele orale. Ampicilina, deși activă *in vitro* asupra acestui germen, poate induce

colita pseudomembranoasă în situația în care acțiunea sa asupra florei intestinale este anulată prin existența unor germeni secretori de betalactamaze. Situația poate fi astfel prevenită prin asocierea și a unor inhibitori de betalactamaze (sulbactam sau acid clavulanic).

Singurele antibiotice care nu induc selecția *Clostridiei difficile* sunt aminoglicozidele și – discutabil – Vancomicina.

Clostridia difficile este în mod normal inhibată de flora digestivă normală (streptococi din gr. D, streptococi din alte grupuri, chiar anaerobi, stafilococi, *Pseudomonas aeruginosa, bacteroides, bifidobacterium, lactobacilus* ș.a). Dacă această floră este deprimată iatrogren - și mai ales bacteriile anaerobe, *Clostridia difficile* va câștiga „spațiu vital", se va multiplica, eliberând și două toxine cu acțiune locală asupra mucoasei intestinale (o enterotoxină și o citotoxină).

Boala apare frecvent la copiii mari și adulți și este rară la sugari, aceștia părând a fi protejați de Ig.G materne din laptele matern.

Colita mucomembranoasă (cunoscută și sub numele de „colită pseudomembranoasă") poate apărea și spontan, fără tratamente anterioare cu antibiotice, dar mai frecvent după tratamente citostatice sau în unele cazuri de insuficiențe renale cu uremie mare.

30.2. Diagnosticul

Acesta nu este ușor, riscul suprapunerii unor evoluții diareice intercurente fără nici o legătură cu afecțiunea de bază sau cu tratamentul ei fiind mai mare decât al efectului advers medicamentos; în acceptarea acestei ultime eventualități trebuie să se coreleze toate informațiile.

Datele clinice trebuie interpretate în contextul anamnestic.

Simptomele colitei mucomembranoase nu sunt specifice: diaree apoasă cu rectoragii, greață și vărsături, febră și frisoane, dureri abdominale difuze și hematologic – leucocitoză.

Dacă nu se corelează corect cu tratamentul antibiotic administrat în antecedente poate conduce la diagnostice greșite. Astfel, s-au interpretat asemenea cazuri drept abdomen acut, ocluzie intestinală, intoxicații cu metale grele etc.

Investigația paraclinică – prin fibroscopie sau o simplă rectosigmoidoscopie pot să nu ajungă până la sediul înalt al leziunilor mucoasei, iar irigoscopia simplă poate să nu evidențieze leziunile incipiente ale mucoasei.

Datele bacteriologice pot fi înșelătoare. Clostridium difficile fiind un constituent natural al florei intestinale, simpla lui punere în evidență poate fi lipsită de semnificație diagnostică.

Coprocitograma simplă poate ajuta prin evidențierea în scaun a unei flore predominante de bacili Gram pozitivi cu pereții paraleli, regulați și printr-un număr mare de leucocite.

Imunofluorescența, ca și folosirea tehnicii de scanare cu Gallium marcat, dă prea multe rezultate fals pozitive (10% din citratul de Galliu fiind secretat în mod normal prin scaun).

Se impune perfecționarea unor metode de evidențiere rapidă a celor două toxine principale ale *Clostridiei* (enterotoxina și citotoxina) responsabile de acțiunea locală.

Se mai lucrează intens și la punerea la punct a unor noi tehnici de diagnostic bacteriologic:

– un test de fixare cu latex (în curs de lansare comercială);

– un mediu selectiv de cultură cu cicloserină, cefoxitină, fructoză și agar (CCFA), pe care coloniile de *Clostridia difficile* apar de culoare verde în lumina ultravioletă.

30.3. Tratament și profilaxie

În formele ușoare se poate administra Colestiramină, care fixează toxinele bacteriene. Dacă după 3-4 zile nu se obțin rezultatele scontate se impune un tratament antibacterian cu Metronidazol sau Vancomicină - în doze mici (125 mg de 4 ori/zi).

În cazurile severe se va da imediat Vancomicină per os 500 mg de 4 ori/zi, cu scăderea ulterioară a dozelor pe măsura ameliorării pentru încă cel puțin 10 zile. Cu risc toxic mai mic și la fel de eficient se poate da Metronidazol i.v. de 4 ori câte 500 mg./zi.

Preparatele care întârzie sau opresc tranzitul sunt contraindicate formal.

30.4. Profilactic - se va evita administrarea antibioticelor în cure lungi (nu numai a celor orale) și la primele manifestări digestive se va întrerupe prompt administrarea. Reducerea dozelor nu reprezintă o metodă de prevenire sau de încetinire a apariției enterocolitei, având în plus și dezavantajul selectării de germeni rezistenți.

Capitolul 31

HEPATITELE ACUTE VIRALE

Ca boală contagioasă, hepatita este pentru prima dată consemnată într-o scrisoare a papei Zacharia, în secolul al VIII-lea, care „propune izolarea ictericilor de teama ca ceilalți să nu se infecteze".

Până în 1946, Jdanov a numărat 631 de epidemii de icter în ultimii 300 de ani.

Hepatita a fost cunoscută la noi sub numele popular de „gălbinare", iar în lumea medicală fie ca "icter cataral" (pentru cazurile izolate), fie ca „icter epidemic".

Morbiditatea deosebit de mare, consecințele la distanță și implicațiile în alte domenii ale patologiei umane fac ca interesul penrtu această boală să fie deosebit de mare, explicând și adevărata explozie de informații din ultimii 20-30 de ani. Conform acestor informații, astăzi nu se mai vorbește de o singură hepatită, ci de un grup de îmbolnăviri similare de etiologii diferite.

31.1. Definiție

Hepatitele acute virale (HAV) sunt boli strict umane și foarte contagioase produse de virusurile hepatitice, având ca trăsătură comună și definitorie afectarea principală a ficatului în contextul unei îmbolnăviri a întregului organism; se manifestă prin semne de suferință hepatică, cu evoluție de obicei autolimitantă, cu vindecare spontană și imunitate specifică durabilă, dar și cu posibilități - variabile după etiologie - de evoluție persistentă și/sau progresivă către forme cronice, ciroză sau hepatom.

31.2. Etiologie

1.Prima hepatită ce a căpătat identitate clinică și epidemiologică prin transmiterea digestivă a primit numele de **hepatita A**. Presupus virală, în baza observațiilor clinico-epidemiologice încă din anii '40-50, virusul a putut fi cultivat și studiat abia prin 1973.

Virusul A (HVA) este un virus mic și sferic, cu dimensiuni mici (27 nm) și cu stuctură simplă. Este lipsit de anvelopă protectoare, posedă o nucleocapsidă cu 4 proteine distincte și un singur lanț ARN. Este clasificat în *Picornaviridae*, alături de enterovirusuri (propus chiar a

fi încadrat ca enterovirus 72 datorită asemănării de structură, în special a proteinei de suprafață VP.1 cu acestea), dar de care se deosebește suficient pentru a fi clasificat separat, ca Heparna-virus 1.

Există un singur serotip, dar cu 3 genotipuri umane, toate posedând aceeași proteină antigenică dominantă de suprafață VP.1, ceea ce asigură o imunitate comună.

Tabelul nr. 27 – Virusurile hepatice

Virusul	Acidul nucleic	Anvelopă	Dimensiuni	Clasificare	Transmisibilitate	Diagnostic serologic
A	ARN	absentă	27 nm	Heparnavirus	digestivă	Anti-HVA Ig.M=acut Ig.G=veche
B	ADN	Ag.HBs (21 nm)	42nm Particula DANE	Hepadnavirus	parenteral sexual vertical	Ag.HBs Anti-Hbc: Ig.M=acut Ig.G=veche Ag.HBe AntiHBe AntiHBs ADN viral ADN–polimerază
C	ARN	da	55-65 nm	Hepacavirus (Flavivirus)	parenteral (sexual) (vertical)	AntiHCV ELISA RIBA ARN viral
D	ARN	nu (de împrumut)	35 nm	Neclasificat	parenteral (sexual) (vertical ?)	Ag.HDV Anti HDV Ig.M=acut Ig.G=veche ARN, VHD
E	ARN	nu	27-34 nm	Calicivirus	digestiv	AntiORF.2 AntiORF.3
F	ADN	?	27-37 nm	?	digestiv	?
G	ARN	?	?	Flavivirus ?	parenteral	?

2. A doua hepatită a fost identificată pe date epidemiologice, mai ales în urma accidentelor de inoculare semnalate în armatele engleză și americană din Africa (anii 1941-1943) și ulterior din Coreea, cu ocazia vaccinării antiamaril, soldată cu peste 22000 cazuri de hepatită „de inoculare" - pentru care a fost denumită „**hepatită serică**" sau „**de seringă**".

Virusul acestei forme de hepatită a fost descoperit între anii 1968-1974, în urma lucrărilor lui Bloomberg (descoperitorul antigenului „Australia") și ale Școlii americane (Prince și colab.).

Virusul hepatitic B (VHB) are o structură complexă (**figura nr. 20**).

Virionul întreg măsoară 42 nm și este cunoscut sub numele de „particula DANE". Se află ca atare extracelular. Este format dintr-o anvelopă glicopoproteică ce se identifică cu antigenul de suprafață HBs. Are trei proteine importante antigenice: S, pre-S.1 și pre-S.2, cu mai mulți determinanți:

- a, comun și prezent în toate combinațiile;
- două perechi de antigene ce se exclud reciproc: d/y și w/r.

Variantele combinative ale acestora nu au nici o repercursiune asupra infectivității, virulenței, persistenței sau imunogenității infecției virale.

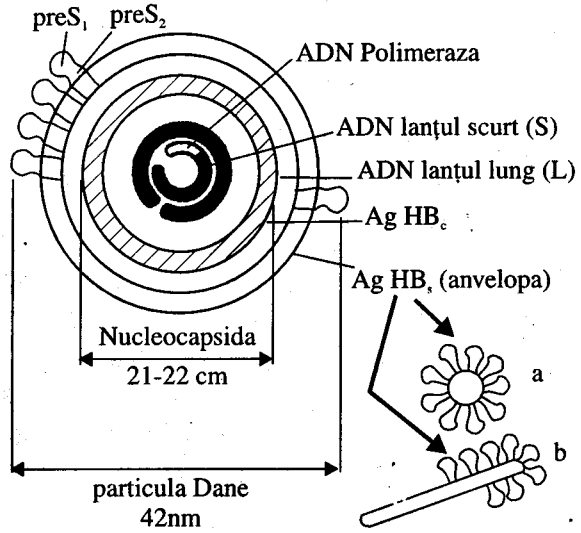


Fig. nr. 20 – Structura virusului hepatitei B

Anvelopa rămâne extracelular și se regăsește în circulația liberă, în sânge, limfă, salivă, lacrimi și lapte matern, ca și în lichidul spermatic și în secreția vaginală, fiind cunoscută ca $AgHB_5$.

Penetrează doar nucleocapsida. Acest proces este condiționat de aderarea virusului la membrana celulei prin intermediul unor situsuri existente la nivelul proteinelor pre-S.1 (nespecific) și pre-S.2 (cu situsuri specifice pentru celula hepatică).

Nucleocapsida măsoară 21-22 nm și este formată din:

- *capsida propriu-zisă*, din 180 de capsomere, la nivelul căreia se distinge antigenul central (core) HBc. Prin clivare enzimatică intracelulară se desprinde din acesta antigenul HBe, ce poate apărea extracelular în titru direct proporțional cu intensitatea replicării virusului.

• *mai multe enzime*: protein-fosfokinaza și ADN-polimeraza, ultima fiind indispensabilă primelor etape ale replicării virale. Găsită și în sânge, are aceeași semnificație cu antigenul HBe, de martor al replicării susținute virale.

• *ADN*, dispus în două lanțuri inegale (L-lung și S-scurt). Lanțul lung posedă întreaga capacitate de codare genetică, fiind constituit din 3.200 nucleotide dispuse în patru gene distincte (notate S, C, P și X). Lungimea lanțului S este variabilă; el pare a se continua cu ADN-polimeraza.

VHB este clasificat separat ca Hepadnavirus.

3.În urma identificării VHB și introducerii pe scară largă a tehnicilor de diagnostic serologic, prin anii 1974 a devenit evident un nou tip de hepatită cu transmitere parenterală, în principal post transfuzională, denumită provizoriu **„hepatită nonA-nonB"** (Prince), ulterior cunoscută ca **hepatită C**. Această denumire fusese propusă prin anii '50 de către profesorul Ștefan Nicolau pentru o hepatită rapid evolutivă cirogen (hepatită sclerogenă).

Virusul hepatitei C (VHC) a fost identificat destul de recent (1988) și clasificat în familia Flaviviridae, ca un gen separat, Hepacavirus. Are dimensiuni de 55-56 nm și este constituit din:

• o anvelopă lipidică ce proiectează la exterior două proteine E.1 și E.2, organizate dimeric. E.1 este o proteină hidrofobă ce pare a asigura fixarea virusului pe membrana hepatocitului, având și capacitatea de amorsare a enzimelor celulare către eliberarea proteinei centrale p19-21. Proteina E.2 pare a contribui și ea la fixarea pe hepatocit și are și capacitate antigenică specifică prin „regiunea hipervariabilă 1" (HVR. 1) de la extremitatea - N (**fig. nr. 21**).

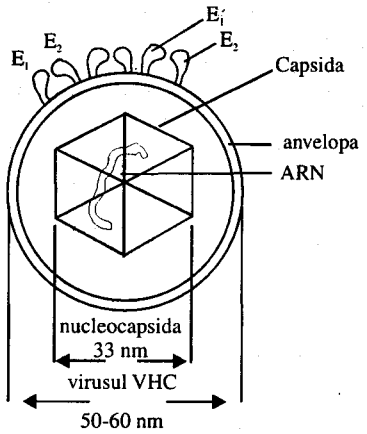


Fig. nr. 21 – Structura virusului hepatitei C

• nucleocapsida măsoară 33 nm și conține:

– o capsidă de simetrie icosaedrică, proteică, cu multiple funcțiuni în replicare;

– ARN viral, unicatenar, având trei regiuni funcționale genomic:

– o regiune 5' la extremitatea -N, non-codantă și păstrătoare a secvențelor cele mai conservate;

– o regiune la capătul opus, -COOH terminală, denumită 3', de asemenea non-codantă, cu rol necunoscut;

– regiunea intermediară de „lectură deschisă" (ORF - open reading frame) direct implicată în replicarea virală, formând inițial o proteină mare (poliproteină precursoare de semn negativ) din care, sub acțiunea enzimelor proteolitice virale și celulare, se vor desprinde o serie de proteine structurale și nestructurale virale;

VHC circulă în sânge sub două forme:

• o formă liberă (de foarte mare contagiozitate);

• o formă cuplată unor macromolecule lipoproteice sau în complexe imune (relativ mai puțin contagioasă).

Între diferitele tulpini izolate în lume există mari diferențe genetice, conturându-se până în prezent 10 genotipuri și peste 52 subtipuri, acestea fiind în continuare clasificate în „izolate" și ultimele - cvasispecii. Toate par a fi derivate dintr-un strămoș comun apărut în urmă cu sute de ani (**Fig. nr. 22**).

Cel mai răspândit este genotipul 1 (cca 72% în SUA), predominant și în Europa; tipurile 2 (cu 14%), 3 (6%) și 4 (1%) par a fi de apariție recentă și determină îmbolnăviri cu prognostic mai bun spontan și terapeutic.

Variabilitatea foarte mare a virusului se explică prin modul de replicare și este întâlnit și la alte virusuri ARN: formarea intermediară a poliproteinei precursoare de semn negativ (negative strand) permite un grad mare de laxitate în aranjarea nucleotidelor cu heterogenitate genetică secundară.

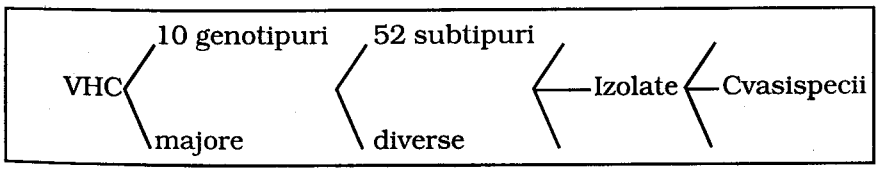


Fig. nr. 22 – Variabilitatea genetică a VHC (după Okamoto, 1994)

Virusul poate fi găsit atât intrahepatic, cât și liber, în sânge sau în mononuclearele circulante.

4.**Hepatita cu virus D** a fost pentru prima dată semnalată în Italia în 1977, la pacienți homosexuali și la toxicomani de uz intravenos, de către Rizzetto M. și col. Aceiași autori reușesc, abia în 1983, să izoleze o particulă virală denumită inițial antigenul Delta - devenit apoi virusul hepatitic D (VHD).

Este un virus ARN foarte mic (în jur de 35 nm) lipsit de anvelopă, pe care însă o va împrumuta de la virusul B (antigenul HBs) **(Fig. nr. 23)**. Din această cauză este considerat virus defectiv, rămas neclasificat, fiind unic printre agenții patogeni umani (este asimilat viroizilor de la plante).

Nucleocapsida conține un singur lanț ARN (cel mai mic genom cunoscut) și o singură proteină antigenică (antigenul VHD).

Virusul are o răspândire universală, poate mai bogată în bazinul mediteranean, și nu s-au semnalat elemente de variabilitate antigenică importantă; circulă satelit virusului hepatitic B.

Pare intens citopatogen, determinând agravarea statusului pacienților cu infecție simplă B. Produce atât forme acute, cât și cronice de hepatită.

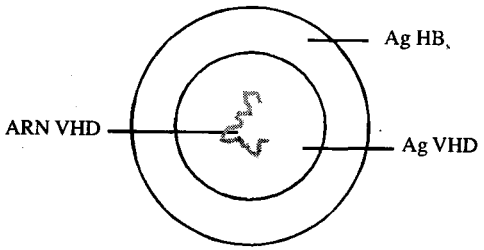


Fig. nr. 23 – Schema structurală a virusului hepatitic D

5. **Hepatita cu virus E** s-a desprins din grupul hepatitelor nonA-nonB, ca o variantă distinctă clinică și epidemiologică, în special în urma marilor epidemii hidrice de hepatită digestivă non-A.

Virusul hepatitic E (VHE) a fost evidențiat în 1983. Are o structură relativ simplă: formă sferică, măsoară 27-34 nm, nu are anvelopă, are o suprafață neregulată, având „edentații" și „spiculi". **(Fig. nr. 24)**.

Nucleocapsida prezintă o capsidă icosaedrică și un ARN simplu spiralat, fiind clasificat între calicivirusuri.

Demonstrează o foarte mică rezistență în condiții de laborator (se poate păstra doar la - 80°C), dar nu se știe cum rezistă în mediul natural.

S-au semnalat unele deosebiri între diversele tulpini din zone geografice diferite, în ceea ce privește poziția nucleotidelor în ARN, variabilitate ce ar putea întârzia realizarea unui eventual vaccin.

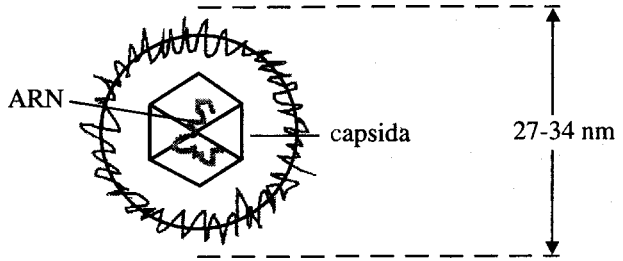


Fig. nr. 24 – Schema structurii virusului hepatitic E.

Observații clinice și experimentale, privind transmiterea la primate a virusurilor nonA-nonB, atrăseseră atenția asupra posibilității existenței mai multor virusuri cu transmitere parenterală, fără imunitate încrucișată. Aceste întrebări par să capete răspuns prin ultimele descoperiri.

6.**Virusul hepatitic F** (denumire de la French virus hepatitic) a fost izolat în mai multe țări în 1995, de la cazuri de hepatită cu transmitere non-parenterală, verificate non-A și non-E. Măsoară 27-37 nm, conține ADN dublu spiralat și poate fi transmis la maimuțe.

7. Tot în 1995 s-au mai izolat mai multe tulpini de virus hepatitic cu transmitere parenterală, non-B, non-C și non-D, ce au primit denumirea provizorie de **virusuri GB** (de la numele pacientului - un medic chirurg de la care Schlauder a izolat prima tulpină). Până în prezent există virusurile GB.A, GB.B și GB.C (ultimul izolat în același timp de către Simons). Boala poate fi transmisă la primate și pare a fi corelată cu forme cronice evolutive.

Sunt posibile și alte virusuri, încă neidentificate, plecând de la fapte de observație clinică și experimentală. Recent, ipoteza a fost reactualizată de Mutimer (1995), care aduce în discuție 23 cazuri de hepatită fulminantă necesitând transplant hepatic, care au permis izolarea unor virusuri ce nu se identifică cu nici unul din cele în prezent cunoscute.

Alte hepatite virale (ocazionale)

Multe virusuri demonstrează un hepatotropism accesor, ocazional, materializat în condiții speciale de deficit imun sau de severitate particuară a afecțiunii generale. Majoritatea se datorează unui efect citopatic direct al virusului asupra celulelor hepatice.

- virusurile herpetice, cu deosebire **virusul Epstein-Barr** și **virusul citomegalic** (acesta în condiții de deficit imun, deși posibil și la imunocompetenți în caz de primoinfecție, ca și la copiii născuți din mame cu primofecție în cursul sarcinii). Celelalte herpes virusuri (simplex tipul 2 în cazul infecției neonatale și foarte rar la adulți, virusul varicelo zosterian la imun-deprimați sever și, recent, câteva cazuri cu herpes virus tip 6 (Pellet - 1992 și Robert - 1994);

• adenovirusuri - de asemenea la imunodeprimați sau după transplant;

• foarte rar, enterovirusuri (coxasckie – 1975, Gregor, ECHO 1986, Modlin),

• paramixovirusuri (înrudite cu virusul rujeolic) au dat cazuri rare de hepatite severe cu celule gigante;

• flavivirusuri: **virusul amaril** (determină febra galbenă, cu forme severe, icterice, cu insuficiență hepatică și sindrom hemoragipar, cu letalitate peste 20%);

• bunya virusuri, implicate în febre hemoragice severe (febra din Rift-Valey, febra de Congo, de Crimeea, coreeană etc.), pot determina hepatite severe, potențial letale la om și animale (bovidee);

• arenavirusuri - febra de Lassa (atingere hepatică obișnuită, dar moderat severă, poate da forme letale cu necroză hepatică masivă);

• filovirusul febrei de Ebola și febrei de Marburg, transmise aparent de la maimuțe africane, dau atingeri hepatice severe, letale.

31.3. Epidemiologie

Este capitolul care suportă cele mai mari diferențe și particularități între diferitele tipuri etiologice de hepatită. Ca model general, este utilă urmărirea verigilor lanțului epidemic:

– sursa de virus
– căi și modalități de transmitere
– masa receptivă

31.3.1. Hepatita cu virus A

Sursa de virus este strict umană, reprezentată de bolnavii acuți cu formă clinic manifestă sau cu infecții ina-parente (acestea sunt mult mai numeroase, în special la copii, în jurul unui caz manifest putând exista 20-30 de aczuri de infecție inapa-rentă).

Contagiozitatea începe cu 7-10 zile înaintea debutului și se oprește la circa două săptămâni în faza de stare, când excreția fecală de virus dispare.

Transmiterea este fecal-orală. Rezistența în mediu a virusului permite supraviețuirea lui în apă, alimente și pe mâinile murdare; rezistă la clorinarea uzuală a apei potabile sau a apei de piscină (pentru a fi distrus sunt necesare concentrații de clor de 10 ori mai mari !) și la dezinfectantele uzuale (solvenți, acizi). La 60°C rezistă o oră, dar este distrus la fierbere în 5 minute. Aceasta explică apariția atât a cazurilor de contact, sporadice sau în mici focare în colectivități de copii, cât și sub forma epidemiilor hidrice.

Legat de transmiterea digestivă se explică curba sezonieră a bolii cu vârf de morbiditate anuală în perioada de vară-toamnă până în decembrie (la noi în țară unde boala este endemică).

Receptivitatea este generală. Particulară este circulația bolii îndeosebi la copii și tineri, cu imunizare progresivă a populației, astfel că circa 90% devine imună în jurul vârstei de 40 de ani - în țările cu dezvoltare socio-economică slabă și doar 40% în țările bogate. La noi se înregistrează modelul de imunizare accelerată.

31.3.2. Hepatita cu virus E - de asemenea, cu transmitere digestivă (fecal-orală) predomină sub formă endemică în țări subdezvoltate din Asia (India, Pakistan, Bangladesh, Birmania, China), din Africa (Egipt, Sudan, Algeria, Ciad, Etiopia, Somalia) și America Centrală (Mexic). Se manifestă sub forma epidemiilor hidrice, uneori explozive, cu zeci de mii de cazuri în câteva săptămâni, urmând sezonului ploios sau marilor revărsări fluviale.

În alte țări, inclusiv la noi, s-au semnalat cazuri sporadice (de import sau secundare).

Sursa de infecție este bolnavul cu boală aparentă sau inaparentă (în peste 50% dintre cazuri evoluează inaparent). Nu se cunoaște exact durata contagiozității și a excreției fecale de virus.

Rezistența virusului în mediu nu este bine cunoscută, dar este apreciată ca slabă, nefiind găsit pe mâini murdare sau în alimente. Transmiterea pare favorizată de mediul acvatic.

Receptivitatea este generală. Spre deosebire de hepatita A, cele mai multe cazuri se înregistrează la adolescenți (comportament igienic mai puțin controlat? Sau este vorba de scăderea treptată a masei receptive o dată cu creșterea vârstei ?).

31.3.3. Hepatita cu virus B pare a fi prototipul modului de transmitere nondigestivă, virusul nefiind prezent în fecalele bolnavului.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii de toate categoriile de evoluție a infecției: purtători aparent sănătoși de AgHBs, bolnavi cu boală acută clinic, manifestă sau infraclinică, purtători convalescenți de AgHBs, bolnavi cu forme cronic evolutive (persistentă, activă), cu ciroză sau cu adenocarcinom hepatic și - în discuție - bolnavi cu forme nehepatitice de infecție, cu manifestări de tip complexe imune.

Contagiozitatea acestora durează indefinit, virusul putând fi transmis prin sânge (toate fracțiunile cu excepția albuminei umane și a gama-globulinelor i.m.), prin instrumentar înțepător-tăietor, medical și ne-medical, contaminat cu sânge și nesterilizat corect. Virusul este foarte rezistent la tratarea cu alcool și dezinfectante uzuale, fiind distrus doar la fierbere peste 60 de minute sau sub presiune (autoclavare), prin tratare cu formol, cu clorhexidină și cu glutaraldehidă. Infectivitatea pare a fi corelată în special cu doza infectantă. Astfel, viremia poate varia la un purtător cronic de la 10 virioni/ml până la 10^8 virioni la un ml de plasmă (cu deosebire la cei ce prezintă și AgHBe, ADN-polimerază circulantă sau chiar ADN-VHB în ser).

Modalitățile cele mai răspândite sunt: practica umplerii unei seringi cu mai multe doze de administrat la mai multe persoane - cazul vaccinărilor în colectivități - și schimbarea doar a acului de la un pacient la altul (cu ocazia pătrunderii în țesuturi pe ac refulează o cantitate de limfă sau de plasmă suficientă pentru infectarea întregului conținut), folosirea instrumentarului sterilizat insuficient (păstrat în alcool, fiert insuficient etc.), tatuajul, acupunctura, refolosirea (insuficient sterilizate) a acelor spirale în stomatologie (folosite în denervările canaliculare) și chiar în condiții de vaccinare cu der-mojet (fără sterilizarea capului de contact) și alte instrumente cu resort, iar nemedical - folosirea în comun a lamelor și bricelor de ras, truselor de manichiură, găurirea lobilor urechilor pentru portul cerceilor, tatuajul amator etc.

Transmiterea prin sânge creează anumite grupe de risc post-transfuzional (hemofilici, hemodializați și, teoretic, toate persoanele ce beneficiază de transfuzii de sânge sau plasmă).

O altă cale de transmitere orizontală este cea sexuală, deși se consideră că sperma și secrețiile vaginale nu ar conține cantitatea de virioni necesară. Existența cazurilor dezminte această afirmație (este posibilă contaminarea cu sânge a acestor secreții). La fel se interpretează și riscul transmiterii prin salivă, lapte matern (care, ca și urina, sudoarea, lacrimile, nu posedă cantitatea necesară de virioni). Virusul nu se transmite prin intermediul insectelor hematofage, nerezistând digestiei din stomacul acestora.

Transmiterea verticală, de la mamă la făt, transplacentar, este posibilă, fiind materializată în circa 5-10% dintre cazuri. Mai importantă este transmiterea în această perioadă a AgHBe care va induce o stare de toleranță imună, contaminarea survenind de regulă perinatal, prin rupturile vasculare ale placentei. Datorită toleranței induse, infecția nu va evolua zgomotos, ci către forme cronice.

Cele mai multe cazuri de transmitere materno-fetală se înregistrează în Extremul Orient (China, circa 40%), față de până la 15% în alte zone ale lumii.

Au mai fost semnalate și alte posibilități de transmitere:

– prin transplant de organe (în relație reciprocă, fie grefonul infectează organismul primitor, fie invers, în cazurile de transplant hepatic, organismul purtător extrahepatic de virus va infecta noul ficat transplantat);

– pe cale digestivă (cazuri de conviețuire prelungită în condiții de promiscuitate și în creșe - unde s-a semnalat portajul de AgHBs până la 95% dintre copii), fără să poată intra în calcul transmiterea parenterală.

Receptivitatea este considerată generală, iar curba morbidității este aproape lineară, înregistrându-se rate similare de îmbolnăvire în tot cursul anului.

31.3.4. Hepatita cu virus D

Are o epidemiologie particulară, condiționată de circulația VHB. S-a considerat inițial că aparține unor categorii defavorizate de populație (toxicomani i.v. și homosexuali), pentru ca ulterior să se demonstreze existența universală a infecției.

S-a amintit deja că se întâlnesc două posibilități concrete:

– coinfecția B + D;

– suprainfecția D la un infectat B.

Indiferent de modalitatea infecției, rămân în discuție două aspecte particulare:

• sursa de infecție - strict umană, reprezentată de bolnavii cu forme acute de boală și posibil cu forme cronice (încă nu se cunoaște existența de purtători cronici);

• durata perioadei de contagiozitate, practic suprapusă cu cea a infecției VHB (cea care „dă tonul").

Transmiterea pare a fi similară celei cu virusul B - sangvină și sexuală. Transmiterea verticală, de la mamă la făt, nu este încă semnalată, posibil din cauza severității leziunilor hepatice care împiedică ducerea sarcinii la termen.

31.3.5. Hepatita cu virus C

Are, de asemenea, o epidemiologie asemănătoare hepatitei cu virus B.

Sursa de infecție este omul bolnav (cu forme clinic manifeste sau nu de hepatită acută sau cronică, ciroză sau hepatom primitiv cu virus C), dar și purtătorii asimptomatici de virus.

Calea de transmitere nu poate fi reconstituită în toate cazurile, circa jumătate rămânând neelucidate. Teoretic, se poate transmite prin sânge-transfuzional sau prin instrumentar infectat și nesterilizat, precum și sexual (apreciată în proporție mult mai mică decât virusul B, chiar controversată în literatura de specialitate). Este posibilă și transmiterea verticală în cursul sarcinii - în cazuri de replicare activă în caz de infecție acută, riscul fiind estimat în jurul a 3%. Se afirmă totuși că transmiterea ar fi doar perinatală prin contaminarea cu sânge matern. Posibilitatea transmiterii postnatale, prin lapte matern, este - de asemenea - controversată, transmiterea putând fi pusă pe seama sângelui ce poate contamina laptele în actul suptului.

31.4. Patogenie

Se poate vorbi de un model general valabil, cu unele deosebiri de etiologie:

1. După contactul infectant, virusurile par a avea o primă stație de multiplicare extrahepatică: virusul A în orofaringe, salivar și în epiteliul jejunal, virusul C în mononuclearele circulante și în epiteliile intestinale și biliare; nu se cunoaște locul multiplicării inițiale pentru virusurile B și E, iar virusul D pare a se multiplica de la început intrahepatic (cel puțin pentru cazurile de suprainfecție B + D).

2. Urmează viremia, ce se desfășoară în plină stare de sănătate aparentă, în perioada de incubație.

3. Viremia va avea două consecințe majore, care vor determina împreună boala propriu-zisă, clinic și biologic:

a. însămânțarea hepatică, urmată de multiplicarea virusului în hepatocite;

b. activarea reacțiilor de apărare la infecție a sistemului imun celular (macrofage, limfocite T și B, cu eliberare de citokine, inclusiv de interferon) și umoral (formarea de anticorpi specifici contra antigenelor virale circulante și intracelulare).

Multiplicarea intrahepatică a virusurilor hepatitice pare a fi de tip permisiv și nu conduce direct la leziuni distructive celulare, cu excepția virusurilor D, E și uneori și C. Se afirmă că în mod obișnuit, virusurile hepatitice nu au citopatogenitate directă. În schimb, celulele hepatice multiplicatoare vor expune submembranar („vor afișa") o parte dintre antigenele virale specifice, alături de propriile antigene de histocompatibilitate HLA de tipul I; aceste celule devin „ținta" reacțiilor de apărare celulară și humorală, suferind o agresiune indirectă, secundară din partea acestora (citotoxică prin limfocitele NK, T citotoxice mediate prin complexe imune, T.8 supresoare) , și inflamatorie - la care participă macrofagele și celulele limfoplasmocitare ce infiltrează spațiile periportale și perilobulare în cazurile de infecție persistentă-cronică.

Virusurile D și E, - și uneori C, pot avea și acțiune directă citopatică hepatocelulară.

Sindromul imunologic, declanșat odată cu activarea reacției de apărare împotriva celulelor hepatice multiplicatoare de virus, coincide cu debutul clinic al bolii, fiind responsabil de suferințele celulare.

Evoluția în continuare poate fi:

- autolimitantă, către declin, vindecare și imunitate specifică durabilă, datorită unui autocontrol imun eficient (reacțiile de apărare reușesc stoparea circulației și a multiplicării virale cu repararea leziunilor celulare).

Acest mod de evoluție aparține de regulă hepatitelor cu virus A, E și majorității cazurilor cu virus B și B + D și parțial celor cu virus C;

- severă, către marea insuficiență hepatică letală, întâlnită în hepatitele cu virus B, B + D și C și în mod deosebit E la gravidele din ultimul trimestru. Hepatita A nu pare a evolua letal decât excepțional (între 0,01 și 0,1%).
- infecția persistentă, cu forme de exprimare clinică diverse, de la portajul asimptomatic de virus la formele cronice sau hepatom primar;
- afectare extrahepatică - prin complexele imune celulare ce se depun în diferite structuri (endoteliale, glomerulare, pericapsulare etc.), cu exprimare clinică de sine stătătoare de tip:

– periarterită nodoasă (depunerea complexelor imune în peretele arterelor mici și mijlocii);

– glomerulo-nefrită membrano-proliferativă;
– crioglobulinemii cu manifestări cutanate (purpură) și renale secundare;
– porfiria cutanea tarda;
– tiroidită autoimună;
– sindromul Sjögren;
– lichen plan;
– trombopenii autoimune;
– fibroză pulmonară, concomitentă fibrozei hepatice, sub acțiunea probabilă a fibronectinei.

31.5. Evoluția pare a fi determinată de mai mulți factori:

1. tipul de virus hepatitic;
2. capacitatea de reacție imună;
3. factorii de teren;
4. interferarea cu alți factori (coinfecții, suprainfecții).

1. Tipul de virus este factorul primordial

a. *În hepatita A* anticorpii antiHVA de tip Ig.M apar precoce, iar debutul clinic se suprapune excreției maxime de virus și apariției în circulație a complexelor imune (antigene virale + Ig.M antiHVA + $C_{3.a}$). Evoluția este autolimitantă prin titrul mare de anticorpi ce vor opri multiplicarea virală, inclusiv excreția fecală de virus (schema din **fig. nr. 25**). Imunitatea va fi asigurată de apariția și persistența anti HVA de tip Ig.G.

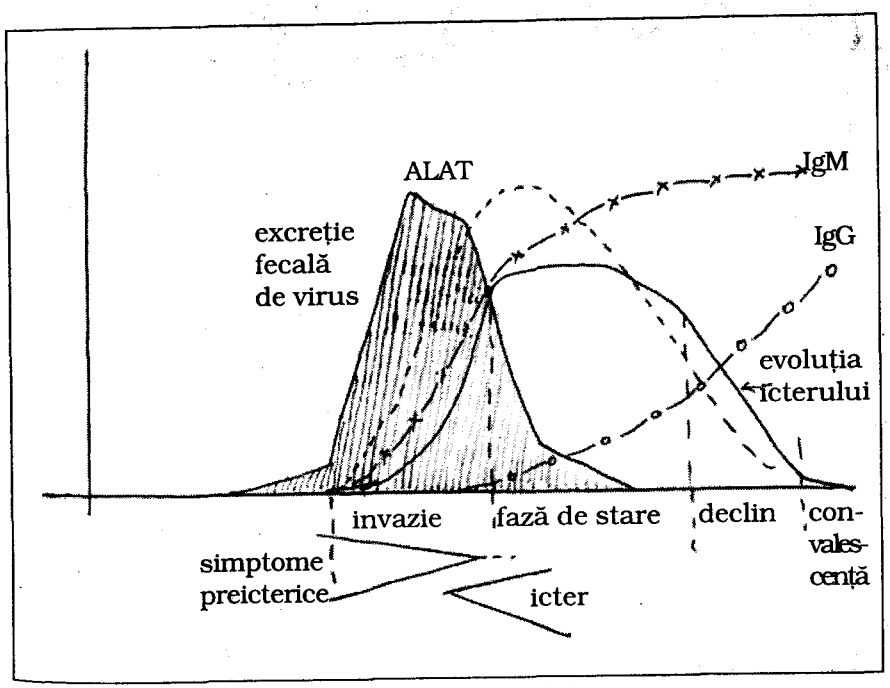


Fig. nr. 25 – Schema evoluției hepatitice A

b. În hepatita B evoluția autolimitantă prin anticorpi protectori antiHBs se întâlnește în circa 75% dintre cazuri. Antigenul HBs apare primul în circulație, la 2-3 săptămâni de la infecție, urmat la scurt timp și de AgHBe, sugerând o fază de multiplicare extrahepatică.

În 3-5 săptămâni după aceea apar primii anticorpi de tip Ig.M, antiHBc, odată cu debutul clinic al bolii, ceea ce sugerează intervenția de acum a mecanismului imun autoagresiv.

Nu se cunoaște bine elementul determinant al opririi replicării virale, știind că declinul antigenelor HBs și HBe și mai ales, apariția anticorpilor protectori anti HBs survin mai târziu, în convalescență (schema din **fig. nr. 26**).

Se pare că persoanele cu titru mic de antigen HBs au șansele cele mai mari de vindecare, dezvoltând ulterior anticorpi protectori antiHBs în titru mare; aceasta ar explica și imunizările latente, la persoane care nu au prezentat nici semne de boală, nici antigen HBs detectabil în sânge.

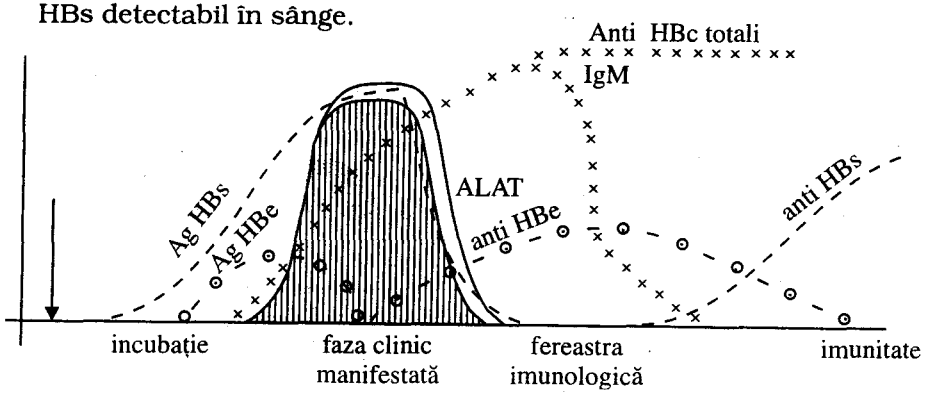


Fig. nr. 26 – Schema evoluției autolimitante a hepatitei de tip B

În circa 25% dintre cazuri evoluția nu este autolimitantă: nu se înregistrează debarasarea de AgHBs odată cu declinul bolii; circa 10% se vor debarasa în următoarele luni, iar restul vor păstra o infecție persistentă (schematizată în **fig. nr. 27**).

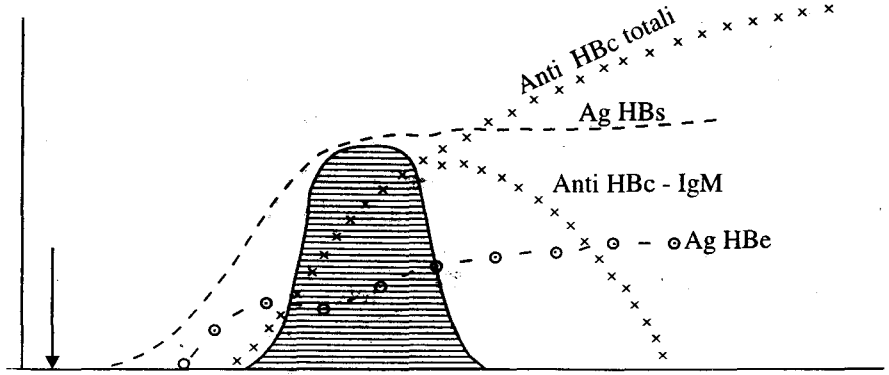


Fig. nr. 27 – Schema evoluției persistente a hepatitei de tip B

c. În hepatita cu virus C virusul poate fi surprins în circulație (prin decelarea ARN) încă din incubație, atât liber cât și în celulele mononucleare circulante. Perioada clinic manifestă, ca și sindromul de citoliză, se epuizează mult înaintea apariției în circulație a anticorpilor specifici, din mai multe motive:

– se acceptă posibilitatea unui factor de citopatogenitate directă a virusului, fără intervenția mecanismelor imunologice (absența pe biopsii a semnelor de inflamație în unele cazuri de boală acută);

– anticorpii posibil implicați în autoagresiune nu pot fi decelați cu tehnicile actuale;

– există dovezi și despre participarea imunității celulare, dar, împotriva așteptărilor, limfocitele T.8 (citotoxice) nu reușesc să stopeze replicarea. La bolnavii cu evoluție favorabilă spre vindecare s-a depistat participarea în număr mare a limfocitelor helper, T_4, probabil prin stimularea populației limfocitare B;

Anticorpii specifici, apăruți cu mare întârziere după boala acută, se mențin îndelungat:

– vindecarea se însoțește de scăderea până la dispariție a anticorpilor după câțiva ani. Sunt posibile reinfecții la distanță;

– persistența îndelungată a antiVHC coincide cu persistența virusului; dacă în același timp se decelează și ARN viral semnifică evoluția cronică cu perpetuarea replicării virale, către ciroză sau hepatom primar.

Cercetarea separată a anticorpilor antiproteine de suprafață E.1 și E.2 sau de capsidă (notate C) permite acceptarea unor modele evolutive în cazurile cronice tratate cu interferon alpha:

– primii apar anticorpii antiC.22;

– apariția în titru mare a antiE.1 și, mai ales (concomitent cu scăderea anti-E.2), însoțește cazurile cu evoluție favorabilă și de durată;

– scăderea antiC.100, este, la fel, de prognostic bun.

d. *Hepatita cu virus D* survine doar la persoane care au concomitent și HBV. Aceasta se realizează fie ca suprainfecție D peste o infecție anterioară B, fie sub forma de coinfecție B + D la persoane receptive (schemele din **fig. 28** și **29**):

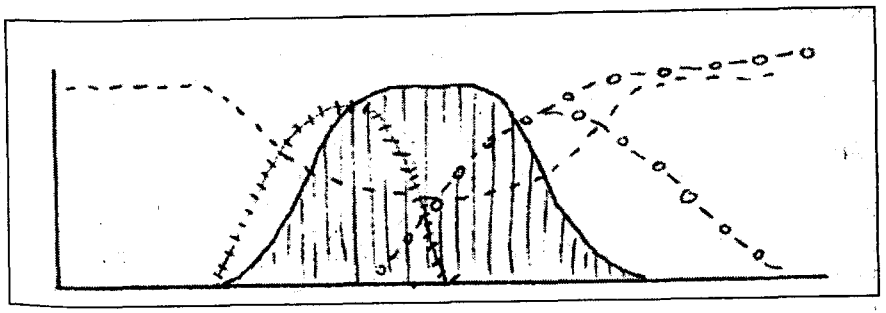


Fig. nr. 28 – Evoluția suprainfecției cu virus D

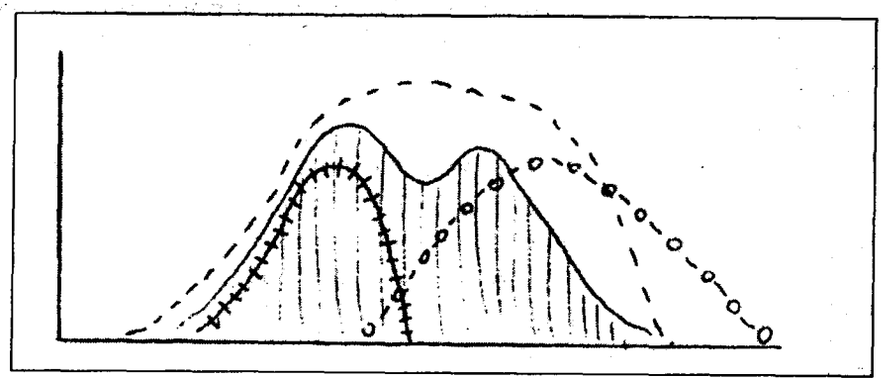


Fig. nr. 29 – Schema evoluției coinfecției B + D

În primul caz, de suprainfecție, virusul D agravează statusul infecției B (dă expresie de boală în caz de potaj asimptomatic, induce o decompensare în cazul portajului cronic de convalescență, activează o hepatită cronică persistentă, decompensează o ciroză) și, deseori, accelerează evoluția către forme finale. Aceste fapte de observație se explică prin efectul citopatogen direct al virusului D, în măsură să reactiveze nespecific și mecanismul imun legat de infecția B. Para-doxal, titrul de Ag.HBs scade în toată această perioadă, fie prin clearence-ul celulelor infectate B (necrozate sub acțiunea directă a virusului D), fie prin „mascarea" lui în complexe imune, consecutiv redeșteptării mijloacelor de apărare.

Coinfecția B + D determină apariția antigenelor ambelor virusuri în circulație, înaintea debutului clinic, evoluția ulterioară înregistrând o curbă cu două „cocoașe", cu două vârfuri de citoliză: primul pare a fi determinat nemijlocit de virusul D, al doilea de virusul B, imunmediat. Anticorpii antiHDV apar rapid în ambele situații, inițial pe suport Ig.M, apoi și Ig.G. Acești anticorpi dispar rapid în convalescență și după coinfecție, dar se pot menține îndelungat în cazurile de suprainfecție, cu rol diagnostic.

e. *Infecția cu virus E* este încă dificil de urmărit. Tehnicile încercate în ultimii patru ani au reușit să evidențieze unele antigene structurale ce au dus la elaborarea unor tehnici de evidențiere a anticorpilor corespunzători (ELISA, Western-blot, imunofluorescență). Aceștia par să apară cu întârziere și durează puțin (câteva luni), permițând doar un diagnostic de infecție recentă - fără să ofere indicații imun-patogenice.

2. *Capacitatea individuală de reacție imună* este sugerată în primul rând de observații clinice prin care se observă că:

• persoane suferinde cronic de boli debilizante, arsuri severe, diabet zaharat etc. nu fac forme severe de hepatită în timpul infecției acute (sindrom de citoliză moderat, fără semne de insuficiență hepatică, evoluție bună). O explicație plauzibilă ar fi că acești bolnavi prezintă un deficit de interferon, responsabil de amorsarea reacției citotoxice din partea sistemului celular de apărare;

• formele fulminante, cu mare insuficiență heaptică și evoluție rapid letală, sunt apanajul copiilor și tinerilor cu reacție imună hiperergică;

• copiii cu infecție perinatală transmisă de la mamă dezvoltă infecții latente cu evoluție către forme cronice, manifeste clinic după 5-7 ani. Aceasta s-ar datora mai multor cauze posibile:

– imaturității propriului sistem imun la naștere;

– toleranței imunologice induse de transmiterea transplacentară a unor antigene virale (AgHBe, AgHBs);

– protecției parțiale induse de unii anticorpi materni transmiși transplacentar (antiHBc);

• persoanele sub imunosupresie medicamentoasă fac forme de hepatită acută cu sindrom moderat de citoliză, fără semne de insuficiență hepatică majoră, dar cu risc mare de prelungire a infecției ca hepatite persistente sau hepatite cronice evolutive.

3. *Factorii de teren*, neimunologici, pot influența evoluția hepatitelor acute. În această categorie intră:

– malnutriția sau cazurile de boli consumptive;

– alcoolismul, prin afectarea hepatică, dar și prin răsunetul general (cardiopatii, neuropatii, encefalopatii etc.).

Toate aceste cazuri permit persistența și evoluția cronică a infecției către ciroză și hepatom. Răspunsul la terapia cu interferon este mult mai slab în cazul formelor cronice cu virus B sau C.

4. *Interferențe diverse*. În această categorie intră dublele infecții virale (cu HIV, cu VHD, cu virusul citomegalic etc.) care determină forme severe, cu mare insuficiență hepatică și risc letal, sau forme rapid evolutive către decompensare a ambelor infecții.

În aceeași categorie ar putea intra și alte tipuri de agresiuni hepatice (de ex. hepatitele medicamentoase cu Rifampicina + HIN, cu Novobiocină, Halotan etc.) care contribuie, de asemenea, la evoluția mai puțin bună și mai prelungită a infecției virale.

31.6. Suferința celulară se exprimă pe mai multe planuri:

1. *Sindromul de citoliză*. Ca terminologie, „citoliza" are avantajul că pune accentul pe leziunea celulară ca factor determinant, dar nu corespunde realității anatomoclinice. Chiar în perioada de vârf a sindromului, probele bioptice au arătat majoritatea celulelor hepatice (peste 50%) în diferite stadii intermediare de suferință și transformare, fără distrugere sau dispariție. Se înlelege, astfel, cum este posibilă recuperarea rapidă anatomo-funcțională fără modificarea arhitecturii și structurilor vasculare și biliare, fără cicatrici fibroase (proprii cazurilor de regenerare postnecrotică, recuperate după formele fulminante de boală).

Această suferință este în principal metabolică și nespecifică (similară după diverse tipuri de agresiune – virală, inflamatorie, autoimună, toxică) și afectează sistemul energetic celular. În prima etapă

se epuizează glicogenul celular – ceea ce îi accentuează vulnerabilitatea - apoi este stopată arderea glucozei până la stadiile finale de CO_2 și H_2O (sursa principală de energie, acumulată sub forma legăturilor macroergice de ATP) (efectul Pasteur). De aici începe o adevărată degringoladă metabolică:

• refacerea zestrei de glicogen, ca factor de apărare, nu mai este posibilă;

• se opresc procesele metabolice mari consumatoare de energie (metabolismele intermediare, glicuronoconjugarea și întreținerea permeabilității selective a membranei). Consecutiv permeabilizării membranei, pătrund osmotic, și în baza unor gradiente electrice și de concentrație, Na și apă (cu intumescența celulei) și se pierd extracelular K, fosfați acizi și diverși alți constituenți.

În evoluție, când suferința metabolică va înceta, celula poate recupera rapid și integral.

Sindromul de citoliză se exprimă biochimic tocmai prin apariția în circulație a constituenților celulari:

• enzime celulare de strictă specificitate hepatică (alanin-aminotransferaza, fosfofructoaldolaza, sorbitdehidrogenaza, ornitin-carbamiltransferaza) sau nespecifice (aspartat-aminotransferaza, lactic-dehidrogenaza și izocitricdehidrogenaza).

• altele: fierul, vitamina B12 și altele.

Semnificația diagnostică cea mai mare aparține alanin-aminotransferazei (ALAT), curent denumită și transaminază glutamic-piruvică (GPT) deoarece:

– are specificitate hepatică;

– poate fi măsurată cu tehnologii accesibile laboratoarelor clinice uzuale.

ALAT părăsește celula suferindă imediat ce membrana devine permeabilă, după legea „tot sau nimic", conform gradientului de concentrație. Ea se găsește în celulă sub două forme: liberă în citosol și fixată labil pe membrana mitocondriilor. Prima va ieși fracțiunea liberă, antrenând după ea și mobilizarea fracțiunii fixate pe suport, până la epuizare. Ca atare, titrul transaminazelor în sânge nu este dictat de gradul de severitate al leziunii celulare, ci de numărul celulelor concomitent suferinde. Acest titru capătă astfel valoarea diagnostică prin valorile deosebit de mari realizate în hepatitele acute, unde peste 50% din masa celulară hepatică este lezată, spre deosebire de alte forme evolutive (hepatitele cronice și ciroze etc.).

2. *Sindromul de insuficiență hepatică* („hepato-priv")

Severitatea leziunilor celulare este sugerată numai de măsura deficitului funcțional.

Prima funcție care cedează în toate formele clinic manifeste de hepatită este *funcția de recuperare* a urobilinogenului din sângele portal (în cadrul circuitului enterohepatic). Nerecuperarea și trecerea

lui în circulația generală, în cantități direct proporționale cu gradul deficitului, se exprimă clinic prin virajul de culoare a urinei către portocaliu-roșcat, progresiv în debutul bolii și regresiv în faza de declin, odată cu reparația anatomo-funcțională celulară. Prezența urobilinogenului în urină se confirmă prin testul de culoare cu reactivul Erlich.

A doua funcție decompensată pe parcursul evoluției este *funcția biligenetică*. Ficatul îndeplinește etapele de:

– captare a bilirubinei indirecte, sosită de la celulele reticulo-histiocitare care au metabolizat hemoglobina, sub o formă de transport cuplată pe albumină. La nivelul sinusoidului, bilirubina se desface de pe suport și este transportată transmembranar prin polul sangvin al celulei (schema din **fig. nr. 30**).

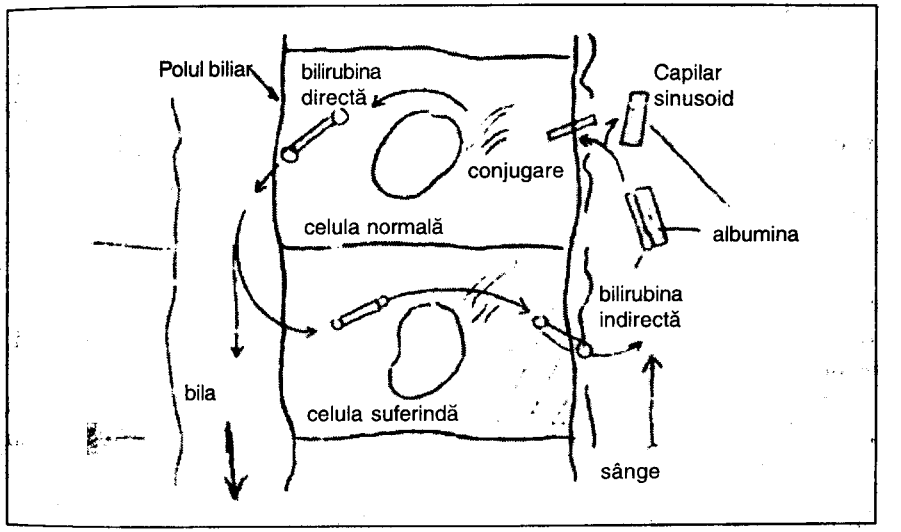


Fig. nr. 30 – Schema funcției biligenetice

– glicuronoconjugarea acesteia la nivelul reticulului endoplasmic (proces mare consumator de energie);

– eliminarea bilirubinei conjugate prin polul biliar, prevăzut cu mecanismul enzimatic de membrană necesar;

– scurgerea bilirubinei, intrată de-acum în constituția bilei, prin spațiile proprii (capilicule, canalicule etc.). Deplasarea bilei până la vărsarea în duoden este propulsată de presiunea intrinsecă hepatică ce măsoară 13 cm apă.

Esențial este faptul că circuitul bilei prin celulă este în sens unic, nefiind niciodată posibil reculul bilirubinei conjugate prin polul sangvin celular.

În cadrul hepatitei se desprind două stări funcționale celulare:

• celula normală conjugă și elimină bila pe calea normală;

• celula suferindă, prin deficitul metabolic-energetic, este incapabilă de conjugare, dar (prin pierderea selectivității de permeabilitate membranară) va deveni permeabilă pentru bilirubina conjugată (de alte celule), ce o traversează total cu deversare în capilarul sinusoid ca printr-o „fereastră" deschisă. Procesul va avea două consecințe importante:

– apariția și creșterea bilirubinei conjugate în sânge, cu apariția și în urină (culoarea va deveni brună, iar probarea ei se face cu testul de culoare cu iod);

– anularea presiunii intrinseci de scurgere a bilei spre intestin, cu decolorarea scaunelor (în lipsa stercobilinogenului apărut în intestin prin etape succesive de dehidrogenare sub acțiunea florei saprofite).

Recolorarea scaunelor, aproape concomitent cu decolorarea urinii, vor fi primele semnale de recuperare a funcției biligenetice și implicit a reparărilor celulare, precum și de recuperare a permeabilității selective a membranei.

În formele icterice de hepatită intensitatea icterului este mai degrabă în proporție inversă cu severitatea leziunilor celulare (paradoxal la o primă vedere), deoarece leziunile celulare extinse și severe scad în mare măsură capacitatea de conjugare, iar titrul bilirubinei directe (cel mai mult implicată în inducerea icterului) va fi moderat; invers, un icter intens exprimă o capacitate de conjugare bună, deci un număr mare de celule normale.

Crește concomitent și titrul bilirubinei indirecte, deoarece numărul celulelor funcționale, capabile de conjugare, este depășit de sarcina de bilirubină indirectă, ce se acumulează proporțional cu deficitul existent.

Alte funcții hepatice se decompensează mai puțin „spectaculos", fără răsunet clinic major:

– *funcția de esterificare* a colesterolului;

– *funcția de control hidroelectrolitic* (circuitul apei este întârziat, cu o ușoară tendință de retenție a acesteia);

– *funcția ureogenică* (devine clinic manifestă doar în formele de mare insuficiență hepatică). Amoniemia crește moderat și fără consecințe immediate, în toate formele medii, prin două căi:

• prin incapacitatea de detoxifiere a sângelui portal (care conține o cantitate de amoniu de sursă intestinală) de 5-50 de ori mai mare decât sângele posthepatic;

• prin deficitul ciclului ureogenic (Krebs) la care participă Ornitina, Arginina și Citrulina (**fig. nr. 31**).

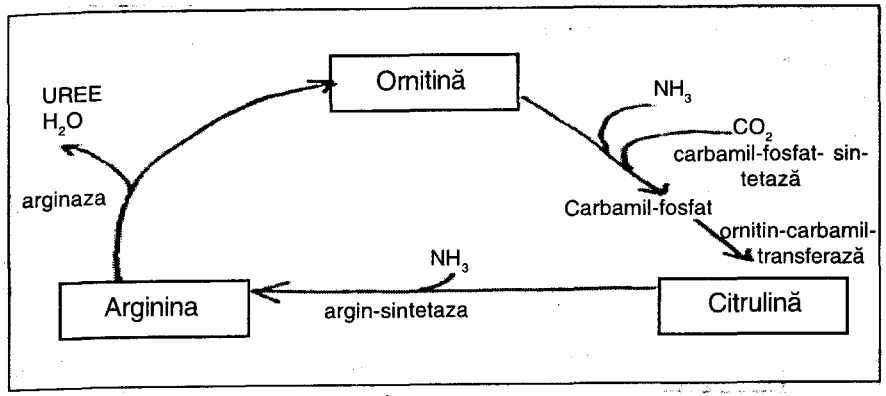


Fig. 31 – Schema ciclului ureogenic Krebs

În acest ciclu, din 2 molecule de amoniu și una de CO_2, ia naștere o moleculă de uree și una de apă.

– *funcția de sinteză proteică* este cea mai rezistentă, se decompensează ultima, dând măsura-limită a deficitului funcțional.

Dintre sutele de proteine sintetizate, imensa majoritate endocelulare, sunt excretate pentru uzul întregului organism doar câteva (albuminele, fibrinogenul, protrombina, proaccelerina, proconvertina și factorul Stuart, ceruloplasmina, globina și alfaglobulina), rolul diagnostic și prognostic major avându-l **protrombina**, pentru că are *turn-over-ul* cel mai rapid și poate fi măsurată printr-o tehnică accesibilă oricărui laborator clinic.

Conform acestei metode (timpul Quick), titrul de protrombină se măsoară în secunde, din momentul adaosului de tromboplastină până la apariția chiagului, singura variabilă din sistem fiind protrombina. Exprimarea procentuală față de normal (indice sau concentrație de protrombină) prezintă avantajele:

• înlătură relativitatea exprimării prin raportarea necesară la un sistem martor, luat ca normal;

• oferă o scară mai exactă a deficitului, știind că raportarea la unități de timp nu este liniară (**fig. nr. 32**);

• permite încadrarea mai ușoară în grupe de severitate și de risc de evoluție (normalul fiind de 90-100%),; formele ușoare se înscriu între 70-90%, formele medii între 50-70%, formele severe – sub 50%, iar formele potențial letale – sub 10%.

• valoare prognostică mai clar exprimată.

Dezavantajul cel mai important este excesul de schematizare, rigiditatea exprimării în limite cifrice, contrazis de multe ori de unele situații clinice.

Timpul Quick se modifică semnificativ și precoce, cu 48-96 de ore înaintea semnelor clinice de decompensare, având o mare valoare de avertizare într-o perioadă de eficiență terapeutică mare.

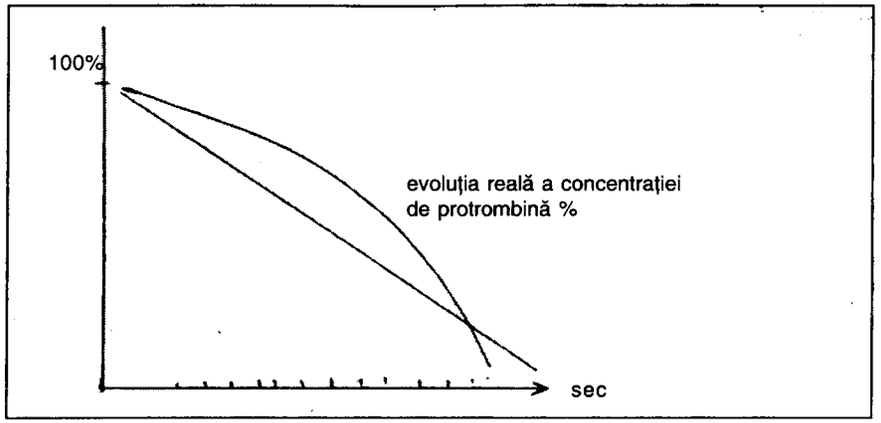


Fig. nr. 32 – Relația dintre timpul Quick și concentrația de protrombină

31.7. Anatomie patologică

Tabloul anatomo-patologic este comun tuturor formelor etiologice de hepatită acută, neexistând elemente distinctive, nici macro, și nici microscopice.

Ficatul apare mărit ca volum, cu caracterele păstrate (culoare, elasticitate), uneori mai friabil și ușor edematiat pe secțiune. În funcție de intensitatea bilirubinemiei poate avea o culoare mai intens galbenă sau mai intens verdinică pe secțiune. Capsula nu prezintă modificări.

Microscopic se descriu:

- aspecte degenerative (intumescență, balonizare celulară cu citoplasmă rarefiată, estompată, cu nuclei măriți, membrane șterse sau rupte; celule Kupffer hipertrofiate);
- aspecte inflamatorii (lărgirea spațiilor periportale, infiltrate celulare - macrofage, limfocite, neutrofile etc.); spre deosebire de hepatitele cronice, active imunologic, **lipsesc fibroblaștii și plasmocitele**;
- aspecte regenerative (celule surprinse în mitoze).

Restabilirea anatomică survine la 3-6 luni după remisiunea clinică, în formele autolimitante; în formele persistente este lentă sau ab-sentă, pe măsura apariției semnelor proprii hepatitelor cronice (depu-nere de colagen, proliferare fibroblastică, focare infiltrative mono-nucleare și de necroză hepatocelulară periportală etc.).

În formele fulminante se ajunge la predominanța leziunilor degenerative, cu dispariția în masă a hepatocitelor (ficatul de atrofie galbenă acută Rockitanski), stroma rămânând goală sau - în cazurile de distrofie subacută - aspectele degenerative sunt concomitente cu focare inflamatorii periportale și proliferative fibroblastice.

În formele colestatice apare un aspect inflamator pericanalicular, acestea fiind dilatate mult și cu epiteliu hipertrofiat.

Pot fi surprinse modificări și la nivelul altor organe: hipertrofie splenică și a ganglionilor periviscerali (cu hiperplazie și hipertrofie a celulelor reticuloendoteliale), modificări edematoase și degenerative pancre-atice, leziuni de mucoasă gastroduodenală și chiar aspecte de miocar-dită interstițială, toate susținând conceptul că hepatita este o boală a întregului organism.

31.8. Clinica hepatitelor acute

Modelul evolutiv dominant este tipul autolimitant de evoluție a bolii acute, indiferent de etiologie. Formele de infecție persistentă se întâlnesc în proporții variabile, de la 0% la hepatitele A și E la peste 50% în hepatita C.

În cadrul formei autolimitante boala se desfășoară „ciclic", respectând evoluția în etape clinice distincte (incubație, invazie, perioadă de stare, declin și convalescență), cu imunitate specifică durabilă prin anticorpi protectori.

Datorită asemănărilor clinice între diferitele tipuri etiologice de boală, va fi prezentată detaliat hepatita cu virus A, urmând ca celelalte tipuri să fie prezentate succint, subliniind particularitățile eventuale clinico-evolutive.

31.8.1. Hepatita A

Incubația este variabilă, între 21-45 de zile. În perioada terminală - ultimele 10-14 zile, își face apariția virusul în fecale, trădând începutul replicării intrahepatice.

Debutul clinic poate îmbrăca manifestări extrem de variate, determinând conturarea unor „modele clinice":

a. *modelul pseudogripal* - cu febră moderată și rapid reversibilă (în 2-4 zile) însoțită de cefalee, curbatură și disconfort global. Sugestivă este persistența micilor simptome și după remisiunea febrei, pacientul neregăsindu-și și starea de sănătate anterioară. În proporții variabile se asociază și alte semne de boală: astenie progresivă, inapetență, grețuri, vome și altele.

Pe acest fond își vor face apariția modificările de culoare ale urinei și scaunelor, care preced apariția icterului cu 3-5 zile.

b. *modelul dispeptic* - cu inapetență, greață și vomismente facile postprandiale (uneori explozive) și senzație de disconfort înalt epigastric, descris ca un „prea-plin", alteori chiar ca o durere surdă, exacerbată în poziția șezândă, în mers și alergare, fără iradiere.

Ca și în modelul precedent, se pot asocia astenia și modificarea progresivă a culorii emonctoriilor;

c. *modelul dureros*, variantă a celui precedent, cu dureri ce pot fi localizate în hipocondrul drept, cu iradiere posterioară simulând o colică hepatică, sau în flanc, până în fosa iliacă, simulând o colică

ureterală sau chiar apendiculară. Aceeași asociere posibilă cu sindrom dispeptic moderat și cu astenie, urmate de modificările de culoare amintite;

d. *modelul nervos* - doar cu astenie, eventual și cu semne discrete de suferință cerebrală (insomnie nocturnă asociată somnolenței diurne, iritabilitate, lentoare în gândire și exprimare, dificultăți în ideație și concentrarea atenției, putând evolua către tulburări mnezice, dezorientare, agitație psihomotorie, tremurături fine ale extremităților etc.) și către o comă reală chiar din debut. Și aici sunt prezente modificările de culoare ale urinei și scaunelor și un sindrom dispeptic minor;

e. *modelul reumatoid* - mai rar în hepatita A și mai frecvent în infecțiile cu virus B - constă în apariția unor artralgii persistente, mai ales nocturne, interesând articulațiile mici ale mâinii și picioarelor, dar și pe cele mai mari (genunchi, glezne, umeri sau coloană). În această formă celelalte semne sunt discrete sau trecute cu vederea, inclusiv modificările de culoare ale urinei (interpretate greșit ca efect medicamentos);

f. *modelul urticarian*, relativ rar, constă în apariția iterativă sau persistentă a unor exanteme pruriginoase cu aspect urticarian la persoane fără antecedente atopice, care nu vor mai apărea ulterior. O variantă și mai rară, cu semnificație de gravitate, este debutul purpuric.

g. *debutul purpuric*, deseori completat cu manifetări hemoragipare ale mucoaselor digestivă (gingivoragii, foarte rar hemoragii digestive), nazală și genitală (menometroragii). Exprimă leziuni de perete capilar arterial cu hiperpermeabilizare și friabilitate induse de virusul sau de complexele imune ale acestuia;

h. *debutul icteric* caracterizează cazurile cu simptomatologie de invazie absentă sau atenuată, trecută cu vederea, primul semn clinic aparent al bolii fiind icterul;

i. *forme excepționale* semnalate în debutul unor hepatite acute:

- debut prin comă diabetică (în absența diabetului zaharat în antecedentele pacientului);
- debutul chirurgical, cu fals abdomen acut;

Indiferent de forma clinică de debut, perioada de invazie a bolii prezintă câteva elemente utile diagnosticului în această perioadă:

– asocierea de regulă a modficărilor de culoare ale urinei și fecalelor;

– asocierea frecventă a hepatomegalei moderate, sensibilă la palpare (în 60-70% dintre cazuri) și, mai rar, și a splenomegaliei discrete (percutabilă și chiar palpabilă în 20-30% dintre cazuri, moale și nedureroasă);

– atenuarea simptomatologiei, în mod caracteristic, odată cu apariția icterului, spontan și de durată. Acest viraj se explică prin depășirea, odată cu apariția icterului, a vârfului de leziune celulară hepatică (prezentată la capitolul de patogenie).

Numai în formele sèvere, cu evoluție către marea insuficiență hepatică, suferința exprimată în invazie persistă sau se reinstalează în faza icterică, prin persistența agresiunii celulare la cote înalte.

Perioada de stare începe odată cu icterul și se pierde fără delimitare precisă prin declinul bolii și intrarea în convalescență.

În această perioadă pacientul recâștigă rapid o stare „de bine", cu revenirea apetitului, atenuarea asteniei și a celorlalte simptome; la examenul obiectiv se constată de regulă hepatomegalia moderată și sensibilă - apărută încă din invazie, eventual splenomegalie, un grad moderat de depresie psihică, remisă în zilele următoare. Culoarea emonctoriilor se menține modificată un număr variabil de zile pentru ca, odată cu remisiunea, să înceapă **perioada de declin**:

– decolorarea urinei (vizibilă inițial doar vesperal, apoi, urina de dimineață devenind de la zi la zi mai deschisă la culoare);

– recolorarea scaunului (urmează îndeaproape virajul de culoare al urinei).

Aceste modificări survin aproximativ la 7-10 zile de la instalarea icterului, faza de stare având o durată de 14-21 de zile.

Convalescența înregistrează o stare de aparentă sănătate, întreaga simptomatologie fiind remisă. Obiectiv, încă mai poate persista o hepatomegalie, și aceasta pe cale de remisiune.

Convalescența prezintă paradoxul unei stări clinice total recuperate, pe fondul persistenței unor leziuni celulare reziduale hepatice, încă cu potențial evolutiv, ceea ce comportă riscul unor „accidente" în această perioadă; suprapunerea unor stresuri, operații, infecții intercurente, poate împiedica vindecarea sau chiar poate induce o recrudescență sau recădere (rară în hepatita A, frecventă în celelalte tipuri etiologice).

În hepatita A vindecarea este regula, neexistând forme evolutive cronice. Fapte recente de observație acceptă posibilitatea unor forme severe, comatoase, cu potențial letal, dar mult mai rar decât în celelalte hepatite virale (maxim 0,1%).

Durata evoluției clinice este relativ scurtă: invazia este de 3-7 zile, faza de stare de 14-21 de zile, iar convalescența, până la vindecarea anatomică, este de 1-3 luni.

Alte forme clinice

Forma anicterică reprezintă circa 50-90% dintre cazurile de hepatită la copii, posibilă și la vârsta adultă (simptomatologia generală este atenuată sau poate lipsi total). Diagnosticul este posibil doar în condiții epidemiologice particulare sau retroactiv, prin depistarea anticorpilor specifici.

Formele prelungite, fie ca formă colestatică, fie ca persistență a sindromului citolitic, sunt mai frecvente în celelalte tipuri de hepatită. Unii autori recunosc forme colestatitce în 4-10% dintre formele icterice A la adult, prin mecanisme încă neelucidate (pare a fi o colestază intrahepatică, fără participarea inflamatorie a arborelui biliar).

Forma fulminantă va fi detaliată cu ocazia prezentării celorlalte forme etiologice.

Copiii cu hepatită prezintă unele particularități clinice:

- „masca" de hepatită (paloare circumorală cu obrajii hiperemici);
- poliadenopatii, fără semnificație deosebită;
- hepatosplenomegalie mai evidentă și mai constant prezentă;
- rareori, exantem scarlatiniform.

Gravidele cu hepatită A nu ridică probleme deosebite. Nu se acceptă risc teratogen sau de altă natură asupra fătului, iar infectarea perinatală a copilului este improbabilă din cauza viremiei slabe și pasagere, consumată în incubație.

Examenele de laborator prezintă unele particularități cu valoare diagnostică:

- hemoleucograma nu este modificată sau - cel mult - prezintă leucopenie moderată cu neutropenie, sugestive pentru infecții virale (aspect nespecific);
- VSH este, în mod particular, scăzută la valori subnormale, chiar în cazul suprapunerii bolii pe un teren inflamator cronic (ca în tuberculoza evolutivă, infecții urinare etc.);
- bilirubinemia este crescută prin ambele componente (directă și indirectă);
- testele de disproteinemie uzuale (reacția de turbiditate cu Timol, reacția de floculare cu sulfat de Zn sau sulfat de Cadmiu, reacția Gross, Takata-Ara etc.) sunt nespecifice etiologic, dar în contextul clinic și de laborator capătă valoare diagnostică, acceptând drept cauză principală perturbarea proteinelor plasmatice, în două direcții:
  - apariția tranzitorie a proteinelor de fază acută (globuline alpha 1 și 2 și beta);
  - descărcarea de imunoglobuline M, ce migrează electric în aria gamma, încă din perioada de invazie.

Particulară hepatitei cu virusul A este *pozitivarea intensă și precoce a testelor de disproteinemie*, inclusiv a electroforezei proteinelor serice (hiperglobulinemie, mai ales gamma) și a imunogramei (care certifică creșterea mare a Ig.M);

- testele de citoliză se modifică încă din debutul bolii, uneori chiar din invazie, semnificativă fiind mărimea titrului circulant al transaminazelor (ALAT și ASAT) de peste 20-100 de ori valorile normale. Curba înregistrată pe parcursul bolii are și valoare prognostică privind șansele de vindecare;
- testele de retenție (fosfataza alcalină, colesterolul total, gamma-glutamil-transpeptidaza) se pot modifica în formele colestatice, dar sunt normale în formele comune;
- timpul de protrombină este de obicei prelungit, direct proporțional cu severitatea leziunilor celulare hepatice, permițând chiar avertizarea asupra riscului de agravare (valoare prognostică deosebită). În mod curent permite încadrarea bolii în forme clinice (ușoare, medii, severe etc.);

- cercetarea în urină a urobilinogenului și bilirubinei are valoare diagnostică (îndepărtând din discuție icterele hemolitice lipsite de bilirubină directă și icterele obstructive pure, lipsite inițial de urobilinogen). Capătă și valoare prognostică, în sensul că permite aprecierea de finețe a reparărilor celulare în convalescență. Persistența sau reapariția urobilinogenului în urina foștilor bolnavi atestă un grad de insuficiență reziduală, prin persistența unor leziuni celulare;
- cresc aminoacidemia și amoniemia, direct proporțional cu severitatea deficitului funcțional, dar nu se cercetează de rutină.

31.8.2. Hepatita cu virus B evoluează autolimitant în circa 70-75% dintre cazuri, având unele particularități clinice față de modelul prezentat al hepatitei A:

- incubația este mai lungă, între 45 și 160 de zile, cu frecvența maximă între 40-90 de zile. Se pare că mărimea inoculului poate determina această durată: inocularea postransfuzională (inocul bogat) ar determina incubație mai scurtă;
- invazia este, la fel, mai lungă, între 7-14 zile, chiar și trei săptămâni. Sunt mai frecvente formele de debut reumatoid și neurastenic, mai rar debutul pseudogripal;
- perioada de stare durează peste trei săptămâni, tendința descendentă a icterului și sindromului de citoliză fiind mai lentă, în ciuda stării generale bune a bolnavului;
- convalescența este mai lungă, vindecarea anatomică survenind după mai mult de trei luni, cu risc de persistență și recrudescență, recădere sau cronicizare.
- probele de laborator au particular:
  - *absența sindromului de disproteinemie la debut*, putând apărea pe parcursul evoluției, în special în formele persistente și cronice (la fel, imunograma și electroforeza pot să nu fie modificate);
  - evoluția markerilor virusului B - asupra cărora vom reveni la capitolul „diagnostic".

În hepatita B se înregistrează în 20-25% dintre cazuri evoluții persistente, fără tendință de vindecare spontană, forme în care se produce incorporarea ADN viral în genomul celular. După Sheyla Sherlock, aceste procese ar avea loc nu mai devreme de 4-6 luni de la boala acută.

Printre formele clinice particulare se impune **forma fulminantă** cu evoluție de obicei letală (deși cu cele mai intensive procedee terapeutice, nu s-a reușit scăderea letalității sub 38-40%).

Evoluția poate fi, de la debut, cu semne de severitate deosebite (cazul sindromului hemoragipar, a sindromului nervos rapid evolutiv), în mod sugestiv remarcându-se în aceste cazuri *persistența și accentuarea simptomatologiei din invazie și după instalarea icterului (sau reinstalarea lor, dacă s-au remis temporar)*. Printre acestea cel

mai frecvent acuzate sunt vomismentele, astenia și durerile epigastrice, o triadă care trebuie să atenționeze asupra persistenței și intensificării leziunilor hepatocelulare.

Evoluția către marea insuficiență hepatică poate surveni și mai târziu, după o primă perioadă aparent ușoară sau medie, fiind semnalată de:

• reinstalarea sindromului dispeptic-dureros (triada simptomatică prezentată);

• apariția febrei și a unui sindrom inflamator (VSH accelerat și leucocitoză cu neutrofilie);

• accentuarea fenomenelor nervoase, atât encefalice, cât și neurologice (tremorul extremităților, incoordonarea mișcărilor);

• apariția sindromului hemoragipar, chiar frust;

• *scăderea dimensiunilor aparente ale ficatului,* ajungând ca, în câteva zile, matitatea prehepatică să fie înlocuită cu o hipersosnoritate colică aproape totală (prin metode combinate semiologice, chiar și în aceste cazuri, aria matității prehepatice se restrânge la 5-6 cm pe linia medioclaviculară), corespunzător atrofiei reale hepatice.

• trecerea către comă se petrece în 1-3 zile de la primele manifestări clinice, coma fiind inițial însoțită de o stare de agitație psihomotorie deosebită. Prin agravare, pacientul intră apoi într-o stare stuporoasă, areactivă, marcată uneori de accentuarea sindromului hemoragipar, acidoză metabolică, hiperamoniemie și hiperaminoacidemie.

Patogenia comei prin hepatită acută este complexă. Din cauze necunoscute, agresiunea imună asupra celulelor hepatice nu este stopată și sindromul de citoliză extinsă antrenează:

– deversarea în circulație a unor produse de *necroză celulară,* ce vor declanșa eliberarea de interleukină 1 și cașectină (TNFα) (acestea vor induce febră și proces inflamator) și vor contribui la acidoza metabolică, hiperpotasemie și hiperamoniemie de sursă endogenă;

– *blocarea energetică a celulelor nedistruse* antrenează insuficiența ureogenezei (permițând acumularea amoniacului), a detoxifierii produșilor toxici intestinali din sângele portal (amoniacul exogen, amine și cetoacizi toxici) și a diverselor sinteze, mai ales proteice, cu acumularea unor produși intermediari. Între aceste produse, deosebit de toxici sunt unii metaboliți ai aminoacizilor sulfurați și ai triptofanului (de tipul serotoninei). Datele experimentale subliniază rolul nefast al metaboliților metioninei (taurină, mercaptani).

Se apreciază că împreună – amoniacul, mercaptanii și acizii grași liberi cu catenă scurtă – pot induce encefalopatie la concentrații variabile de la o persoană la alta:

• amoniacul, în mod normal detoxifiat în creier de către astrocite (prin formare de glutamină și în ciclul acidului citric), prin acumulare de glutamină va determina secundar o concentrare anormală de aminoacizi cu deteriorarea neutrotransmisiei;

• triptofanul (mai ales triptofanul liber; cel fixat nu pătrunde în creier) este toxic cerebral prin intermediul serotoninei care intervine în perturbarea neurotransmisiei;

• creșterea acizilor grași liberi cu catenă scurtă pare a perturba mișcarea K^+ în celulă și activitatea Na-K–ATP-azei de la nivelul microsomilor celulei nervoase, cu repercusiuni asupra neurotransmisiei. În plus, acizii grași liberi desfac triptofanul de pe legătura sa cu albumina, sporind cantitatea de triptofan liber;

• sub acțiunea bacteriilor intestinale iau naștere în intestin și trec nestingheriți în circulația generală o serie de *falși neuro-transmițători,* ce blochează synaptosomii presinaptici (acidul gammaaminobutiric, octopamina, serotonina, histamina, phenylethanolamina și catecholamina). Toate aceste substanțe sunt găsite în titru crescut în creierul pacientului cu comă hepatică (deși, în mod normal, acidul gammaaminobutiric nu trece membrana hematoencefalică; în coma hepatică se produce hiperpermeabilitatea acesteia, iar acidul va crește, la rândul său, permeabilitatea membrabei neuronale pentru clor);

• date experimentale (Ferenczi și col.) demonstrează că, de fapt, se înregistrează și o *creștere a sensibilității pentru neurotransmițătorii inhibitori, cu scăderea sensibilității pentru cei excitatori,* deși în titru nemodificat;

• acumularea de metaboliți cu moleculă mică prin sporirea permeabilității membranelor va duce la un grad important de edem cerebral, în peste 50% dintre cazuri aceasta fiind cauza directă a morții.

Este important de reținut că marea insuficiență hepatică se exprimă cu deosebire prin răsunetul asupra funcțiilor celulei cerebrale, aceasta dovedind o sensibilitate particulară la deficitele metabolice.

Evoluția este imprevizibilă. Este posibilă recuperarea bolnavului (în 20-60% dintre cazuri, în funcție de precocitatea terapiei), caz în care, paralel cu remisiunea clinică, se înregistrează și sporirea accelerată a dimensiunilor ficatului la proporții chiar mai mari decât anterior; regenerarea hepatică este însă haotică, pe modelul inelar al cirozei postnecrotice. Fapte de observație clinică arată un prognostic bun al acestor bolnavi, prin lipsa tendinței evolutive a procesului cirogen (se înregistrează supraviețuiri și după 20 de ani, cu capacitate de muncă păstrată).

Reamintim că indicatorul cel mai fidel al evoluției rămâne indicele (concentrația) de protrombină, care:

– se decompensează cu 48-96 de ore înaintea oricăror semne clinice alarmante;

– păstrează o mare valoare prognostică, remisiunea clinică fiind, de asemenea anunțată cu 24-48 de ore înainte, de către redresarea deficitului de protrombină;

– testul nu este influențat de terapia de substituție (vitamina K, plasmă proaspătă, sânge proaspăt).

31.8.3. Hepatita C are mari asemănări clinico-evolutive cu hepatita B, ceea ce a determinat inițial pe unii autori să susțină că „nu există hepatită C, ci doar B nediagnosticată încă".

Incubația este lungă, între 6 și 12 săptămâni, uneori și mai lungă (până la 6 și chiar 9 luni după unii autori). Cercetările recente demonstrează că hepatita acută este cel mai des infraclinică sau clinic atenuată, putând scăpa observației în absența probelor de laborator (în 90% din cazuri). Formele icterice sunt rare și evoluează, ca și hepatita B, pe o durată ceva mai lungă decât hepatita A. Pot apărea și forme severe, fulminante, cu insuficiență hepatică majoră și sfârșit letal.

Caracteristică este tendința evolutivă către persistența infecției și cronicizare în peste 50% dintre cazuri (chiar până la 80% după unele afirmații). Nu este cunoscut mecanismul prin care virusul scapă răspunsului imun, știind că ARN viral nu poate fi integrat în genomul (ADN) celular. Se presupune apariția unor mutante rezistente sau o capacitate de adaptare a virsului la un ritm scăzut de replicare, care să nu afecteze celula.

În această perioadă, de obicei asimptomatică, poate apărea un grad de astenie, testele de laborator confirmând diagnosticul de evoluție cronică.

31.8.4. Hepatita cu virusul D se remarcă prin severitatea formelor evolutive, *de regulă clinic manifeste*, indiferent de modalitatea infec-ției. În caz de coinfecție se manifestă ca o hepativă severă, cu potențial letal, dar cu posibilitate de recuperare și vindecare de tip autolimitant. În suprainfecții, de regulă se decompensează evoluția anterioară a pacientului, cu semne de insuficiență hepatică acută.

31.8.5. Hepatita cu virusul E pare a evolua de obicei autolimitant, cu forme ușoare și medii (cu deosebire în cazurile sporadice). Incubația medie este de 40 de zile, evoluția clinică fiind similară hepatitei A. Particular, se descriu totuși:

- o frecvență mai mare a cazurilor cu evoluție colestatică prelungită, sau cu recăderi;
- un risc mult mai mare de evoluție letală, între 1-3% per global, cu deosebire la femeile însărcinate în ultimul trimestru al sarcinii (la acestea letalitatea este în jur de 20%).

Nu există nici evoluție cronică, nici purtători cronici de virus.

31.9. Complicațiile posibile sunt multiple:

a. În sfera aparatului *digestiv* sunt frecvente dischineziile biliare (în special în cazurile cu dietă de cruțare exagerată, după boală), angiocolite și coledocite ascendente (de obicei cu germeni intestinali), gastroduodenite reversibile, colon iritabil (de asemenea prin diete dezechilibrate). La distanță, se semnalează hepatitele cronice, ciroza și hepatomul primar.

b. *hematologice*: anemii hemolitice (în special pe fondul unui deficit latent de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază sau prin autoanticorpi consecutiv formării de complexe imune). Rar s-a descris și anemie aplastică cu pancitopenie;

c. *cardiovasculare* miocardite infraclinice, doar cu modificări de traseu electric, și vasculite diverse, până la tablou de periarterită nodoasă, prin depunere parietală de complexe imune;

d. *glomerulonefrite* membranoase sau proliferative, tot prin mecanism imun;

e. foarte rare complicații *neurologice* autoimune, de tip periferic (nevrite, poliradiculonevrite) sau central (mielite, sindroame extrapiramidale);

f. *cutanate*, tot prin complexe imune: sindromul Gianotti-Crosti, ca unică manifestare a hepatitei cu virusul B, reversibil odată cu vindecarea hepatitei. Semnalăm și posibilitatea unor exanteme diverse în debutul bolii.

g. *portajul cronic* de virus (B, B + D, C), cu risc de reactivare către o insuficiență hepatică acută;

h. *endocrine:* tiroidita acută autoimună și unele cazuri de diabet zaharat (fie steroidic, descris după terapii imun - supresoare cu cortizon, fie prin asocierea unei diete dezechilibrate, prelungite). Este posibil să fie vorba doar de exprimarea clinică a unor stări de diabet chimic, latente;

i. hepatita poate afecta *sarcina*. Lăsând de o parte riscul vital în hepatita cu virusul E, se mai semnalează riscul matern și în hepatitele cu virus B și B + D, mai puțin în hepatita cu virus C (situații ce impun întreruperea terapeutică a sarcinii). Riscul fetal este acceptat, cu unele rezerve, în hepatitele B, B + D și C, cu potențial teratogen discutabil. Se semnalează totuși riscul de naștere prematură și de deficit staturoponderal al copiilor, nerecuperabil mulți ani.

j. *consecințe ale terapiei exagerate*:

- nevroze astenice reactive, în măsură să afecteze recuperarea capacității de muncă;
- supraponderabilitate;
- ulcere gastrice steroidice;
- diabet zaharat steroidic (negat de majoritatea autorilor).

31.10. Diagnosticul hepatitelor acute

Diagnosticul se sprijină pe datele;

- epidemiologice;
- clinice;
- de laborator

În practică se disting două etape de diagnostic:

- diagnosticul pozitiv și diferențial al hepatitei acute ca boală ;
- diagnosticul etiologic al acesteia (identificarea tipului de virus).

Cele două etape decurg concomitent de cele mai multe ori, beneficiind - în mare măsură - de aceleași surse de informație (vezi și **tabelul nr. 28**).

a. *Ancheta epidemiologică* poate aduce argumente în favoarea unui contact infectant cunoscut (focar familial, cazuri în colectivități închise) sau de probabilă inoculare parenterală (tratamente injectabile la domiciliu sau în condiții incerte, tratamente stomatologice, flebopuncții pentru recoltări de analize, vaccinări - dar și tatuaje, acupunctură cu ace reutilizate, perforări ale lobului urechii pentru cercei, epilare sau ras cu lame împrumutate, reutilizate, pedichiură - manichiură cu truse de împrumut etc.).

În toate aceste cazuri probabilitatea va fi apreciată în funcție de duratele minimă și maximă ale incubației bolii. Un caz particular îl reprezintă riscul de infectare prin contact sexual (de orice natură), greu de apreciat în condiții normale.

Tabelul nr. 28 – Etapele diagnosticului în hepatitele acute virale

Faza clinică	Diagnostic de boală	Diagnostic etiologic
Invazie	- date epidemiologice	
	- focar cunoscut, colectivitate	A
	- sezonalitate vară-toamnă	A
	- sezon ploios, inundații	E
	- inoculare parenterală	B, C, D
	- transfuzională	B, C
	- sexuală	B D (C ?)
	- clinice	
	- modificarea culorii emonctoriilor	toate
	- icter progresiv	toate
	- virajul clinic	A, B, C, E
	lipsește în formele severe	B, B + D, C
Debutul clinic	- pseudogripal	A (B, C, E)
	- reumatoid	B, C, (A)
	- urticarian	B, C, (A)
	- dispeptic	toate
	- neurastenic	toate
	- icteric	B,C,D (A,E)
	Hepatomegalie moale, sensibilă	toate
	splenomegalie redusă, moale	toate
Invazia	- durata	
	scurtă	A, E (B + D)
	prelungită	B, C
Faza de stare	- durata	
	scurtă, cu remisiune rapidă	A, E
	medie-lungă	B, C
	- evoluție cu două „cocoașe evolutive"	B + D
	gravă - letală	B, C, B + D, E
	cu evoluție colestatică	B, C, D
	cu evoluție prelungită, cronică	B, B + D, C
	cu recăderi, recrudescențe	B, C, E
Convalescență	- evoluție rapidă spre vindecare	A, E, B, (CD)
	- evoluție lentă	B, C, D
	- cronicizare clinic manifestată	B, C
	- portaj cronic, asimptomatic	B, C, D

b. *Datele clinice* sunt cele mai la îndemână, indiferent de momentul adresării la medic. În formele icterice diagnosticul este mult facilitat, restrângând aria de discuție la patolgoia hepatică, rareori și în afara acesteia. În mod obișnuit, aceste date permit ridicarea suspinciunii de hepatită acută virală prin:

- forma de debut, desfășurarea evoluției și, în special, prin „virajul" clinic ce însoțește apariția icterului (caracteristic formelor medii și ușoare de hepatită acută, poate lipsi în formele cu debut sever)
- hepatosplenomegalia moderată și moale, uneori sensibilă spontan și la palpare, și reversibilă pe parcursul evoluției clinice;
- culoarea modificată a urinei și fecalelor, ce precede apariția icterului **cu mai multe zile**, în măsură și să diferențieze hepatita acută de alte tipuri patogenice de icter:

– în icterul hemolitic urina este normală sau ușor hipercromă prin hemoglobinurie, iar scaunele sunt *pleiocrome*, niciodată decolorate;

– în icterul obstructiv lipsește urobilinogenul în urină, cel puțin pentru primele două săptămâni;

- icterul moderat și nepruriginos (cu excepția formelor colestatice) cu tendință rapid și spontan reversibilă.

c. *Datele de laborator* sunt esențiale pentru confirmarea diagnosticului.

În ordinea importanței pentru diagnostic, investigația se grupează astfel:

– teste de confirmare;

– teste de diferențiere;

– teste de încadrare (de creioanare a terenului pe care evoluează hepatita acută).

I. Testele de confirmare pun în evidență:

- existența și întinderea *sindromului de citoliză hepatică* prin cercetarea sistematică, în dinamică, a valorilor ALAT (GPT) care depășesc curent de peste 20 de ori valoarea normală (frecvent de 50-100 de ori mai mari); se modifică precoce, încă din invazie, și se remit treptat în faza de declin, putând menține în convalescență valori ușor peste normal pentru o perioadă variabilă. Rareori se recurge și la alte determinări.
- indirect, prin infirmarea unui sindrom inflamator intens, valorile VSH și leucogramei pot sprijini diagnosticul;
- testele *funcționale hepatice* care dau măsura reală a leziunilor celulare, a severității lor. Cea mai mare valoare este atribuită timpului de protrombină, care orientează asupra formei clinice (ușoară, medie, severă etc.), dar, - mult mai important - are calitatea de a avertiza asupra unei eventuale evoluții nefavorabile, cu 24-72-96 de ore înaintea semnelor clinice, într-o perioadă cu posibilități terapeutice majore.

În aceeași categorie mai pot fi încadrate:
– amoniemia (se decompensează în formele severe);
– proteinograma (hipoalbuminemia atrăgând atenția asupra unei suferințe vechi hepatocelulare);
– urobilinogenul urinar;
– proba încărcării cu apă (rar folosită).

II. Testele de diferențiere conturează și mai bine diagnosticul pozitiv, permițând deseori și decelarea unor suferințe hepatocelulare vechi, ignorate de bolnav:
• testele de disproteinemie curente (turbiditate la timol, de floculare la sulfat de zinc sau de cadmiu etc.), ca și electroforeza proteinelor serice și imunograma, precizează și diferențiază o hepatită cronică;
• testele de retenție (fosfataza alcalină, colesterolul total, gamma-glutamiltranspeptidaza, testul Jirgl) îndepărtează din discuție icterele obstructive;
• testele de hemoliză (numărul de hematii, hematocritul și hemoglobina, numărul reticulocitelor și altele) infirmă icterele hemolitice - numai în situații particulare;
• testele de inflamație (VSH, fibrinemia, proteina C reactivă) permit diferențierea de orice componentă septică, hepatobiliară sau sistemică (septicemii, leptospiroze, pneumonii severe cu icter etc.).

III. Cu valoare de diferențiere specială amintim **investigația imagistică** (ultrasonografia, tomografia computerizată, scintigrafia hepatică), care a înlocuit total la paroscopia exploratoare și chiar examenul radiologic, cu sau fără substanță de contrast, deseori utile în precizarea diagnosticului.

IV. Testele de încadrare, de conturare a terenului pe care e-voluează hepatita: glicemia, ureea și creatinina serice, radioscopia pulmonară etc. – impropriu considerate „de rutină".

Întregul proces de diagnostic se desfășoară în etape, știind că informația necesară se acumulează pe măsura evoluției bolii. Ca atare, este importantă eșalonarea elementelor de diagnostic conform fazelor evolutive ale bolii (prezentat în **tabelul nr. 28).**

Diagnosticul unei hepatite acute este ușor în formele comune, dar dificil în formele atipice, obligând la diagnostic diferențial cu:
– hepatite cronice persistente, nutriționale cel mai adesea, sau mixte, cu expresie clinică atenuată sau intermitentă – prezentate în **tabelul nr. 29;**
– icterele obstructive (în cazul formelor colestatice de hepatită virală, mai ales la persoane cu antecedente biliare) – prezentate în **tabelul nr. 30;**
– formele severe, cu evoluție comatoasă, pot ridica probleme dificile de diagnostic diferențial cu comele cirotice **(tabelele nr. 31, 32).**

Toate aceste tabele comparative au valoare statistică, orientativă, putând fi contrazise de datele unui anume caz particular.

Diagnosticul pozitiv și diferențial este completat – pe măsura evoluției clinice –, nefiind posibil întotdeauna de la primul contact cu bolnavul. În aceste cazuri cea mai mare valoare o capătă **dinamica** datelor clinice și de laborator, tendința lor evolutivă spontană sau – uneori – în condiția terapeutică definitorie.

31.10.1. Diagnosticul etiologic parcurge două etape:
• diagnosticul prezumtiv – în baza argumentelor epidemiologice, anamnestice și clinico-evolutive;
• diagnosticul de confirmare de laborator, prin cercetarea markerilor specifici fiecărui virus.

Confirmarea de laborator necesită o dotare tehnică deosebit de evoluată, încă inaccesibilă în totalitate chiar și celor mai pretențioase laboratoare clinice.

Practic, în aceste condiții se poate greși în două direcții:
– încercarea de a inversa ordinea diagnosticului, punând pe primul plan rezultatele de laborator, a condus la solicitarea întregului set de teste de diagnostic virusologic oricând și în orice situație, ducând printre altele și la o risipă nejustificată de reactivi – încă deosebit de costisitori;
– nu se corelează în măsura necesară dinamica bolii cu markerii virali corespunzători etapei evolutive, ceea ce naște erori importante.

Hepatita virală A – este susținută clinic pe caracterul sezonier, pe elemente epidemiologice (vârstă tânără, contact sau focar) și pe durata scurtă a fazelor clinice cu remisiune clinică rapidă.

Se susține pe disproteinemia importantă și precoce și pe depistarea anticorpilor specifici anti-A pe suport Ig.M. După 3–4 luni apar și anticorpii Ig.G – care vor asigura imunitatea durabilă.

Nu este necesară evidențierea antigenelor virale (prin imunomicroscopie electronică, tehnicile imun-enzimatică și radio-izotopică în fecale sau în sânge), nici izolarea și cultivarea virusului, toate posibile dar extrem de dificile.

Hepatita virală B este suspectată pe date clinice și de laborator și confirmată prin tehnici specifice;
• Clinic –.pe date epidemiologice (inoculare parenterală, contact sexual etc.) și evolutive (durate mai lungi ale fazelor clinice);
• Absența disproteinemiei în perioada de stare;
• Evidențierea markerilor specifici virusului B:
– în perioada de stare a bolii acute: AgHBs, AgHBe și antiHBc de tip Ig.M;
– în covalescență pot apărea suplimentar antiHBe și antiHBs;
– dacă evoluția este favorabilă, cu vindecare, vor dispărea AgHbe și AgHBs putând persista antiHBc, cu apariția Ig.G ce vor înlocui anticorpii de tip Ig.M;
– dacă evoluția este către o infecție persistentă, clinic și biologic activă, către o formă cronică, se decelează persistența AgHBs și AgHBe

(neobligatoriu), iar titrul antiHBc crește foarte mult (consecința replicării active, persistente) de tip și IgM și Ig.G.

Concomitent se mai pot evidenția, cu tehnici speciale, ADN viral (tehnici de hibridare moleculară) și ADN-polimeraza. Prezența antiHBe este posibilă chiar în condiții de evoluție cronică, cu replicare activă virală.

Hepatita cu virus C este suspectată clinic pe istoricul ce confirmă o manevră de inoculare prin transfuzie de sânge sau a unor subproduse (rareori intrând în discuție și alte căi) și pe evoluția clinică mai lungă, fără tendință rapidă de remisiune, în absența repetată a markerilor de hepatită B. În perioada acută încă nu sunt posibile la noi, în condițiile obișnuite, testele serologice sau virusologice.

Tabelul nr. 29 – Diagnosticul diferențial între hepatitele acute și cronice

Informația	Hepatită acută	Hepatită cronică
Anamneză		
vârsta bolnavului	copii, tineri, adulți	adulți, vârstnici
consum de alcool	nesemnificativ	abuz frecvent
antecedente hepatice	nesemnificativ	frecvent
Istoric		
debut dispeptic	frecvent	frecvent
debut pseudogripal	frecvent	absent
debut reumatoid	posibil	absent
debut icteric	posibil	frecvent
debut dureros	posibil	posibil
debut hemoragipar	rar	posibil
viraj clinic	frecvent, semnificativ	absent
Clinică		
ficatul	moale, sensibil	consistent, nedureros,
ușor mărit	frecvent mărit	
splina	moale, ușor mărită	consistentă, frecvent mărită
palme hepatice	absente	frecvente
telangiectazii	absente	frecvente
De laborator		
ALAT	foarte crescută	moderat crescută
teste disproteinemie	pozitive (tipul A) normale (BCD)	pozitive semnificativ
electroforeza	hiperglobuline gamma (tipul A)	hipoalbuminenie cu hiperglobuline gamma
	normală (BCDE)	
gamma-glutamiltranspeptidaza	normală (poate crește în forma colestatică)	frecvent crescută la etilici
imunograma	normală (BCDE)	crescut Ig.G (și Ig.A la etilici)
urobilinogen urină	crescut, reversibil	crescut persistent
timp protrombină	variabil cu forma clinică	modificat persistent semnificativ
amoniemie		idem
VSH	mică semnificativ	moderat crescută
Ecografie hepatică	aspect omogen	frecvent neomogen
Scintigrafie hepatică	idem	idem
Punctie biopsie hepatică	aspect caracteristic (fără leziuni inflamatorii omogene, difuze)	aspect caracteristic

Tabelul nr. 30 – Diagnosticul diferențial cu icterul obstructiv

Informația	Hepatita acută colestatică	Icterul obstuctiv
Anamneza		
– antecedente biliare	nesemnificativ	frecvent
– debutul clinic dureros	rar	frecvent (neobligatoriu)
– debutul pseudogripal	frecvent	posibil (angiocolita)
– debutul dispeptic	frecvent	posibil
– debutul reumatoid	posibil	absent
– virajul clinic	semnificativ	absent
Clinică		
– icterul	portocaliu	verdinic
– prurit	posibil	posibil
– leziuni grataj	posibil	posibil
– ficat	moale, sensibil	nesemnificativ, uneori dureros
– manevra Murphy	sensibilă	nesemnificativ, uneori dureros
– splina	moale, nedureroasă	nemodificată
– colecist	nepalpabil	posibil palpabil
Laborator		
– ALAT	crescut semnificativ	normală
– teste retenție	crescute semnificativ	crescute intens
– urobilinogen urinar	crescut semnificativ	normal
– timp protrombină	alterat variabil	normal, se poate altera tardiv
– VSH	mică, normală	posibil modificată
– leucograma	normală	posibil crescută
– gamma GTP	crescută	crescută
– test Jirgl	posibil crescut	crescut intens
Ecografie hepatică	normal	semnificativă

Tabelul nr. 31 – Diagnosticul diferențial între coma din hepatita virală acută și coma din ciroza hepatică

Informația	Hepatita acută	Ciroza hepatică
antecedente hepatice	absente	semnificative
evoluție ciclică	semnificativă	absentă
instalare	rapidă	lentă
Clinică		
ficat – dimensiuni	în scădere accelerată	constante
– consistență	moale	dură
– sensibilitate	sensibil	nedureros
splina palpabilă	mică, moale	mare, dură
ascită	absentă	frecvent
telangiectazii	absente	frecvente
palme hepatice	absente	frecvente
febră	posibil	absentă
circulație colaterală	absentă	frecventă
Laborator		
ALAT	crescut semnificativ	crescut moderat
teste disproteinemie	variabil	semnificativ crescute
electroforeză	nesemnificativ	idem
amoniemie	crescută moderat	crescută semnificativ
timp protrombină	sub 10%	peste 10%
VSH	normală	crescută
Complicații		
sindrom hemoragipar	frecvent, important	absent
insuficiență renală	absentă	frecventă

Tabelul nr. 32 – Testele de diagnostic virusologic în hepatitele acute virale

Etapa evolutivă	Tipul etiologic de hepatită acută virală				
	A	B	C	D	E
Boala acută	Ig.M anti-A	Ag.HBs Ag.HBe Ig.M antiHBc	–	Ig.M antiD Ag.Delta	–
Convalescență	Anti-A totali	AgHBs anti-HBs anti-HBe anti-HBc totali	–	anti-D totali	anti-ORF_2 anti-ORF_3
Tardiv (4–6 l)	idem	idem	anti-C_{22} anti-C_{23}	idem	
Hepatită cronică		idem	idem	idem (fără (Ag Delta)	

Diagnosticul serologic devine posibil cu o întârziere de circa trei luni; sunt deja comercializate în lume tehnici de generația a III-a de mare fiabilitate, de două tipuri:

– *testele ELISA*. Primul test, introdus prin anul 1989, evidențiază anticorpii anti-$C_{100\text{-}3}$, o proteină recombinată de tip structural (din regiunea non-codantă NS4 a genomului viral). Fiabilitatea relativ mică (sub 80%, este cu mult depășită de testele actuale de generația a III-a, ce pun în evidență anticorpii anti-proteina C.22 și C.33, cu fiabilitate peste 95% (trusele comercializate sunt ELISA 3.0 HCV – Ortho Diagnostic Systems, MONOLISA anti-HCV Sanofi Pasteur, HCV-EIA 3.0 Abbott și MUREX anti-HCV);

– *testele RIBA 1, 2, și 3* (Recombinant Immunoblot Assay) de tip Westernblot (sunt comercializate trusele RIBA 3.0 HCV SIA Ortho Diagnostic Systems, MATRIX HCV 3.0 Abbott Diagnostics, DECISCAN HCV Sanofi-Pasteur, WESTERNBLOT HCV Murex Diagnostics și INNO-LIA III Innogenetics).

În Franța se recurge la două determinări ELISA diferite. Confirmarea este acceptată dacă ambele dau rezultat pozitiv. Dacă rezultatele sunt discordante, se va recurge la un *test de validare* RIBA 3. Dacă dubiul persistă, se va recurge la tehnicile de depistare a ARN viral. Prezența ARN viral echivalează cu o replicare virală acută.

Cercetarea ARN HCV recurge la tehnici *de amplificare* de tip PCR (Polymerase chain reaction) și NASBA (Nucleic acid sequence based amplification) – ultima recent lansată de firma Organon Teknika – sau la tehnici *de hibridare ARN* pe suport solid urmat de amplificarea semnalului obținut (metoda comercializată de firma Chiron Diagnostics sub numele de Quantiplex HCV RNA). Metoda are o sensibilitate inferioară tehnicilor precedente (cca. 70%).

Indicațiile clinice pentru cercetarea ARN viral sunt:

- diagnostic serologic discordant sau dubios;
- diagnosticul unei hepatite acute seronegative (posibil înaintea seroconversiei);
- diagnosticul unei hepatite cronice seronegative – în special la imunodeprimați sau la hemodializați;
- la pacienți cu serologie pozitivă, dar fără sindrom manifest de citoliză (ALT repetat normale);
- la nou-născuții din mame seropozitive (pentru precizarea stării de infecție);
- pentru aprecierea răspunsului la tratamentul cu interferon alpha, în cazul hepatitelor cronice HCV. În aceste cazuri sunt indicate metodele cantitative, în măsură să ofere indicații asupra diminuării sau stopării replicării virale (prin tehnica „ADN branche", Quantifkex HCV RNA Chiron) sau tehnicile PCR cantitative – Amplicor HCV Monitor, furnizată de Roche Diagnostic Systems și NASBA HCV cantitative – Organon Teknika.

Diagnosticul virusologic de finețe nu se limitează la confirmarea etiologiei, la precizarea stadiului activ, de replicare virală, ci permite și precizarea genotipului viral în cauză, oferind astfel indicații asupra șanselor terapeutice (în cazul infecțiilor cronic evolutive). Genotiparea este posibilă atât prin tehnici de amplificare a ARN (de tip PCR, imaginate de Okamoto – tehnica Inno-LiPa) cât și serologic, prin anticorpi contra unor epitopi specifici fiecărui genotip (metodă lansată recent de Murex HCV Serotyping Assay).

Hepatita cu virus D trebuie cercetată numai la pacienții ce demonstrează existența în circulație a AgHBs.

Este posibilă diferențierea coinfecției B + D de de suprainfecția D la un anterior infectat B.

Clinic, coinfecția este sugerată de evoluția relativ severă, posibil fulminantă sau cu două momente distincte de citoliză la un pacient cu markeri de *infecție recentă* B (antiHBc de tip Ig.M, prezența AgHBe).

În acest caz se pot depista anticorpii specifici anti-Delta de tip Ig.M.

Suprainfecția D este clinic suspectată ori de câte ori pacienții cunoscuți cu infecția B în antecedente (portaj asimptomatic, convalescent sau portaj cronic post hepatită acută, hepatită cronică etc.) suferă un puseu acut citolitic, tradus prin semne de boală acută sau prin decompensarea statusului anterior. La acești bolnavi se găsesc antiHBc de tip Ig.G (care confirmă infecția veche), lipsind antiHBc pe suport Ig.M, alături de antiHD de tip Ig.M.

În ambele cazuri există în circulație antigen Delta.

Hepatita cronică B + D se diagnostichează serologic prin existența Ig.M anti-Delta în absența antigenului Delta în circulație.

Este posibilă și depistarea ARN Delta în circulație, aceasta consființind existența replicării virale.

Hepatita E este suspectată clinic doar în caz de epidemie hidrică, diagnosticul fiind practic imposibil în cazuri sporadice. În aceste situații, doar infirmarea repetată a markerilor HVA poate sugera o hepatită E. Confirmarea serologică nu este posibilă în perioada evoluției acute, ci doar la câteva săptămâni, în convalescență. S-a reușit elaborarea unor teste ce evidențiază anticorpii specifici împotriva unor regiuni distincte din genomul viral: anti-ORF.2 și anti-ORF.3. Sensibilitatea pare redusă; testele nu sunt pozitive în toate cazurile de hepatită E.

Nu există încă posibilitatea detectării suportului de Ig.M al anticorpilor specifici.

Folosirea proteinelor recombinante detectează anticorpii specifici pe o durată mai lungă după boală.

31.11. Prognosticul

Prognosticul hepatitelor acute este în funcție de tipul etiologic.

În cazul hepatitelor cu evoluție autolimitantă, de tip A, E și în proporții variabile B, C și D, prognosticul imediat este bun. Nu s-a descris evoluția cronică și nici portaj asimptomatic în hepatitele A și E.

În cazul hepatitelor B, C și D trebuie avut în vedere și prognosticul îndepărtat – despre care s-a mai discutat în capitolele anterioare, existând riscul evolutiv cronic.

Există factori predictivi, clinici și de laborator.

a. În formele comune de boală, valoare predictivă au, pe parcursul evoluției:

- „virajul clinic" la intrarea în faza icterică anunță o formă ușoară sau medie de boală.
- virajul rapid de culoare al urinei, fecalelor în faza de stare și tendința către vindecare. Invers, întârzierea acestei evoluții obligă la considerarea unor forme cu evoluție prelungită;
- variația timpului de protrombină, precede evoluția clinică.

b. Evoluția către agravare este anunțată clinic de reinstalarea simptomatologiei dispeptice-dureroase din invazie, de apariția sindromului hemoraginar și nervos etc., toate fiind precedate de alterarea rapid progresivă a timpului de protrombină. Un semn clinic de o deosebită valoare este scăderea accelerată a dimensiunilor ficatului.

În stadiul de comă prin mare insuficiență hepatică, evoluția favorabilă este anunțată de:

- ameliorarea timpului de protrombină;
- apariția în circulație a alfafetoproteinei hepatice (însoțește orice hiperplazie celulară hepatică);
- creșterea în dimensiuni a ficatului.

c. Evoluția persistentă sau către cronicizare în hepatitele cu virus B și C este anunțată de:

- întârzierea în remisiunea testelor de citoliză la valori normale și menținerea unui grad de insuficiență hepatică ușoară (urobilinogen prezent în urină);

- creșterea valorilor testelor de disproteinemie, semn al procesului inflamator – imunologic;
- persistența markerilor de replicare activă virală în hepatita B (Ag.HBe, antiHBc în titru înalt, decelarea în circulație a ADN viral și a ADN-polimerazei) și C (persistența ARN viral).

Ca o concluzie privind valoarea factorilor de prognostic, amintesc o veche afirmație clinică: *despre hepatită nu se poate spune întotdeauna cum va evolua, ci numai cum a evoluat".*

31.12. Tratamentul

Hepatitele acute virale nu au tratament etiologic (încă !).

Posibilitățile terapeutice actuale se limitează la:

a. punerea organismului în condițiile optime de a rezista agresiunii virale și de a se vindeca prin forțe proprii;

b. susținerea prin mijloace terapeutice diverse, de tip patogenic, a bolnavilor cu forme severe de boală;

c. dirijarea recuperării după boala acută până la vindecarea anatomică, prevenind recăderile sau evoluția către cronicizare.

a. Legislația noastră sanitară obligă la internarea tuturor cazurilor de hepatită virală și tratarea lor în spital. Externarea este în funcție de evoluție, dar nu mai devreme de trei săptămâni de la debut. Această prevedere, considerată de mulți autori ca exagerată, prezintă avantajul că supune toți bolnavii, din start, condițiilor de izolare, repaus și dietă corespunzătoare fazei evolutive. În absența unor elemente prognostice reale, diminuează astfel riscul unor evoluții nefavorabile, scăpate de sub control.

Izolarea în spital are un beneficiu dublu:

- pentru bolnav diminuează solicitările fizice, psihice etc. și alți factori de risc (suprainfecții, medicații necorespunzătoare, „leacuri" empirice etc.);
- pentru anturaj (familial, la locul de muncă etc.) se anulează riscul transformării cazului în focar de infecție.

Repausul la pat este respectat – de obicei – pe măsura stării de astenie și fatigabilitate și acceptat cu dificultate după remisiunea clinică. Teoretic, este benefic prin restrângerea consumului energetic la nivel bazal și prin ameliorarea condiției circulatorii hepatice (debitul sangvin hepatic scade cu 50% în poziția șezând sau la verticală).

Dieta. Până de curând, rolul dietei a fost considerat de maximă importanță, aproape de fetișizare. Din această cauză s-a ajuns la exagerări, la absolutizări, la restricții neavenite și de foarte lungă durată etc. În prezent se consideră că dieta este oportună în situațiile de intoleranță digestivă de la începutul bolii, când se recomandă mese mici și repetate (fără a forța nota), de tip hidro-lacto-zaharat, respectând o compoziție echilibrată în nutrienți, vitamine și resurse

energetice; se vor prefera alimente rapid digestibile și rapid resorbabile, fără reziduu important și fără putere osmotică mare (dulciuri concentrate), fără condimente și grăsimi (cu acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice inflamate).

Revenirea toleranței digestive va permite o dietă fără restricții majore, valabilă și pentru convalescență. Pentru o perioadă variabilă (1–6 luni) se recomandă evitarea consumului de alcool și de condimente iuți (știind că toți compușii de alil sunt hepatotoxici).

Insistăm asupra necesității introducerii în convalescență a consumului progresiv de ouă fierte, pentru a preveni dischineziile biliare hipotone, des întâlnite la femei după hepatită acută.

Erorile întâlnite sunt prin:

• desconsiderarea utilității dietei în convalescență, sub impresia stării de bine pe care o simte pacientul;

• exagerarea unor restricții (cel mai frecvent la sare de bucătărie, la carne etc.) sau a unor încărcări inutile cu vitamină C (exces, uneori monstruos, de consum de lămâi sau alte citrice) sau de brânză de vaci proaspătă (bazat pe ideea că excesul de metionină ar fi factor terapeutic).

Rolul dietei trebuie reconsiderat nu numai de către medici dar, mai ales, în lumea nemedicală, prin efortul de educație sanitară a bolnavilor și aparținătorilor acestuia.

În cazul evoluțiilor persistente sau cronice, se impune o dietă moderat restrictivă pe o durată mai lungă, sub control calificat.

b. Terapia medicamentoasă variază cu forma clinică a bolii:

– formele comune, cu evoluție autolimitantă, nu necesită decât o medicație simptomatică și aceea facultativă; se obișnuiește cel mult o vitaminizare scurtă, per os, cu vitamine B1 și B6 (se contraindică vitamina C, inutilă în condițiile dietei echilibrate și periculoasă: excesul de vitamină C stimulează colagenazele și cicatrizarea fibroasă);

– formele colestatice pot ridica probleme terapeutice, deoarece medicația coleretică uzuală este ineficientă (nefiind vorba de o suferință biliară). Pot fi încercate diverse metode:

• drenaj biliar pe sondă duodenală (tubaje la 3–4 zile);

• proba încărcării cu apă (1 litru de apă ingerat dimineața, pe nemâncate, în timp de 5–10 minute);

• corticoterapie scurtă cu doze antiinflamatorii (denumită și „cură cosmetică", pe o durată de 5–7 zile);

• proceduri chirurgicale de denervare periarterială hepatică;

• uneori simpla schimbare a mediului (întoarcerea bolnavului în mediul familial) sau alți factori psihogeni pot rezolva cazul;

– formele cu sindrom citolitic prelungit (obișnuit cu virus B sau C) trebuie menținute sub control clinic și de laborator riguros, în condiții de dietă și repaus prelungite, fără să fie obligatoriu spitalizate. În cele mai multe cazuri, sindromul se va remite în următoarele 2–3 luni de

observație. Persistența peste acest interval și cu deosebire în cazurile în care apar elemente de inflamație periportală (alterarea progresivă a disproteinemiei, creșterea gammaglobulinelor) trădează o evoluție spre cronicizare, obligând la o terapie corespunzătoare. Unii clinicieni încearcă o terapie imunsupresoare cu cortizon în cură prelungită (între 3 și 8 săptămâni), cu doze descrescânde până la un nivel de întreținere în jurul a 20 mg Prednison, zilnic sau intermitent la două zile, acordând credit afirmației că sindromul citolitic este secundar agresiunii celulare imune. Alți autori, din ce în ce mai mulți, consideră că terapia cortizonică întreține mai degrabă răspândirea intrahepatică a virusului și persistența replicării acestuia și recomandă o terapie antivirală energică și precoce (interferon alpha) după modelul tratamentului hepatitelor cronice;

– formele severe cu evoluție către comă, de la început (fulminante) sau pe parcursul evoluției, trebuie tratate cât mai precoce și mai energic:

– se combate intoxicația amoniacală prin:

• un antibiotic activ pe flora coliformă, de preferință neresorbabil, administrat per os (sau pe sondă nasogastrică) (Neomicină 2g/zi, Colimicină 3.000.000 u/zi) sau pe cale generală (Ampicilină 3 g/zi) la adult. Pe lângă amoniul exogen, scade și resorbția de amine toxice și cetoacizi toxici intestinali;

• se susține metabolic partea funcțională, restantă a masei celulare hepatice prin perfuzii de glucoză 10% cu vitamină B.1 (cocarboxilaza acidului piruvic), urmărind asigurarea necesarului energetic și re-facerea glicogenului celular;

• se combat sângerările cu Venostat, Adrenostazin și Fitomenadion (ultima, în speranța unui posibil efect funcțional din partea celulelor restante sănătoase);

• corticoterapie parenteral în doze imunsupresoare (10 mg de hidrocortizon hemisuccinat/kg/zi). Se preferă forme de administrare care să nu depindă de capacitatea de conjugare a ficatului ! Administrarea precoce a reușit în multe cazuri să oprească evoluția către exitus a bolnavilor;

• sedare blândă a bolnavilor agitați. Nu se folosește diazepamul, ci se recurge la Clordelazină, Romergan, Haloperidol etc.

• administrarea de sânge integral sau plasmă proaspete de maximum 24 de ore (se evită hemoliza și dispariția prin păstrare a unor factori naturali de apărare), în cantități de 500 ml (respectiv 250 ml plasmă). Nu se cunoaște modul lor de acțiune; se presupune că suplinesc factori humorali de apărare nespecifică dispăruți în cazul insuficienței hepatice. Această procedură a înlocuit complet exsangvinotransfuzia, la modă prin anii '70 –'80, ca și încercările de primenire a sângelui prin plasmafereză.

• metodele de epurare extracorporeală a sângelui bolnavului au fost abandonate:

– circulația încrucișată pe voluntari;

– perfuzia pe ficat de babouin sau de porc;

– perfuzia sângelui pe filtre artificiale celulozice sau de cărbune activ, cu mare capacitate de adsorbție a toxinelor și metaboliților intermediari;

– ficatul artificial, imaginat sub forma unor băi de culturi celulare hepatice pe suport artificial, peste care se circulă sângele pacientului;

• transplantul hepatic a devenit o soluție convenabilă și cu șanse de reușită pe termen lung, deși, între toate indicațiile de transplant, atrofia acută prin hepatită virală figurează pe ultimul loc (din cauza șanselor mari de refacere spontană);

• terapia etiologică, cu interferon alpha, nu a rezolvat cazurile de comă hepatică în proporție mai mare decât terapia clasică (încercări izolate pe loturi reduse care nu au convins);

• alte proceduri – ca administrarea de arginină sau ornitină pentru susținerea ciclului ureogenic – nu dovedesc nici o eficiență. Unii autori au administrat gammaglobulină i.v. în doze mari și repetate, de asemenea fără eficiență.

Hotărâtor, în opinia generală, este *momentul* intervenției tarapeutice, rezultatele cele mai bune fiind obținute în cazurile surprinse devreme, înainte de a apărea semnele clinice de mare insuficiență hepatică (posibil prin monitorizarea timpului de protrombină);

c. Recuperarea după boala acută necesită urmărirea atentă a bolnavului pe o perioadă variabilă cu evoluția, între 3 și 12 luni, în condiții de dispensarizare. Se urmărește starea clinică și evoluția principalelor teste de laborator (ALAT, bilirubinemie, teste de disproteinemie, electroforeză) și se corectează – după caz – tendința evolutivă nefavorabilă:

• se prelungește repausul, dieta, cu eventuală terapie de susținere metabolică (vitamine, fosfolipide și alți factori lipotropi, medicații ce restabilesc echilibrul de membrană a celulei hepatice ca Silimarina și Trofoparul, medicații ce sprijină ciclul amoniacului către uree – Aspatofort etc.);

• reinternarea bolnavilor cu tendință la recădere sau evoluție prelungită, mai ales cu virus B și C.

Scoaterea din evidență a pacientului survine de obicei după trei luni cel puțin de la normalizarea clinică și a testelor de laborator. În această decizie nu intervine starea de portaj a AgHBs, care se poate stinge ulterior sau să persiste indefinit, în afara oricăror posibilități terapeutice actuale.

31.13. Profilaxia

Hepatitele virale pot fi prevenite prin măsuri corespunzătoare fiecărui tip etiologic, nespecifice și specifice, adresate concomitent celor trei verigi epidemice:

– sursa de infecție;

– calea de transmisie;

– masa receptivă.

31.13.1. În cazul **hepatitelor cu transmitere fecal-orală (A și E)** se procedează astfel:

• se izolează la spital cazul de boală;

• se face dezinfecția terminală la domiciliu – uneori și la școală, grădiniță etc.;

• se supraveghează contacții, clinic și prin cercetarea urinei, iar suspecții vor fi internați pentru precizarea diagnosticului;

• după externare, bolnavul nemaifiind contagios, nu necesită nici o măsură;

• controlul și la nevoie sleirea fântânilor implicate în focare de epidemie hidrică, precum și toate măsurile de igienă comunală corespunzătoare. Se supraclorinează apa potabilă;

• în țările industrializate, unde hepatita cu virus A și E are o circulație mai restrânsă, a fost realizat vaccinul antihepatic A cu virus omorât, destinat persoanelor expuse riscului de infecție (sector medical, călători în țări cu endemicitate ridicată etc.) și copiilor din colectivități școlare;

• este posibilă și o profilaxie pasivă specifică, de uz restrâns în focare familiale, cu gammaglobulină standard, 10–16%, câte 0,2 ml/kg corp, cât mai devreme după presupusul contact infectant (practic imediat ce s-a precizat diagnosticul în focar).

31.13.2. În cazul **hepatitelor cu transmitere parenterală**, măsurile nespecifice sunt comune:

• izolarea cazului de boală și dezinfecția terminală;

• supravegherea și controlul clinic și de laborator al partenerilor sexuali ai bolnavului, ca și a restului familiei;

• screeningul riguros al donatorilor de sânge, în etape:

– respingerea celor ce au avut în antecedente hepatită acută sau sunt bolnavi de hepatită cronică;

– controlul probei recoltate (ALAT, AgHBs, antiHBc și în măsura posibilităților ADN viral – pentru virusul HBV și ARN viral – pentru HCV). Probele pozitive sau dubioase vor fi abandonate;

• restrângerea la maxim a indicațiilor de transfuzii de sânge, ca și a volumului introdus. În măsura posibilului, se indică folosirea sângelui de la un singur donator, evitând amestecul mai multor surse (valabil în special pentru plasmă și pentru transfuziile repetate sau voluminoase);

• autotransfuzia, posibilă în cazul intervențiilor chirurgicale programate, în care pacientul își pregătește și păstrează la freezing o cantitate de sânge propriu, necesară în momentul intervenției și după aceea. În țara noastră păstrarea în condiții corespunzătoare este limitată la câteva săptămâni;

• restrângerea la minim a injecțiilor i.m. la domiciliu și asigurarea de materiale de unică folosință pentru situațiile ce nu pot fi evitate;

• utilizarea materialelor de unică folosință pentru toate manoperele de recoltare, tratament injectabil, vaccinări în colectivități și în cazul oricăror intervenții stomatologice și de mică chirurgie;

• instructarea bolnavilor privind modalitățile de transmitere a virusului și mijloacele ce-i stau la îndemână pentru a-i proteja pe cei din jur de riscul infecției (folosirea de truse personale de ras, manichiură, a periuței de dinți etc., protejarea cu prezervativ în cazul raporturilor sexuale), ca și necesitatea de a informa personalul medical despre starea sa de portaj, ori de câte ori se expune unor intervenții sângerânde;

• educația sanitară a întregii populații, în special asupra riscului de infectare la frizeri și manichiuriste prin folosirea fără sterilizare a lamelor, bricelor, forfecuțelor, ca și în cazul tatuajelor, dar și asupra riscului raporturilor sexuale întâmplătoare și neprotejate. Această măsură își găsește locul și în privința transmiterii HIV.

În cazul hepatitei cu virus C, ca și în cazul riscului de suprainfecție cu virus D al bolnavilor de hepatită B (purtători de AgHBs) nu există încă posibilități de profilaxie specifică.

În cazul hepatitei cu virus B a devenit posibilă profilaxia pre-și postaccident de inoculare, existând posibilități de imunizare activă și pasivă:

• imunizarea preaccident se obține prin vaccinare. Astăzi este larg folosit un vaccin recombinat din generația a III-a ce cuprinde AgHBs pur, multiplicat prin inginerie genetică. Eficiența este apreciată la peste 90–95%, administrarea constând în trei inoculări de 1 ml i.m. în zona deltoidiană (și nu fesier), la intervale de o lună (a doua inoculare) și șase luni (a treia). Există și o procedură de imunizare accelerată cu toate trei inoculările la câte o lună interval, folosită post accident (singură sau combinată cu gammaglobulină specifică hiperimună).

Vaccinarea este destinată, conform unui program elaborat de M.S. pe o perioadă de perspectivă mai lungă, următoarelor categorii de populație:

• tuturor nou-născuților, din prima zi de viață (nou-născuții din mame purtătoare de AgHBs sau cu o formă de boală clinică primesc o profilaxie combinată pasiv-activă: la naștere primesc o primă doză de gammaglobulină specifică hiperimună antiHBs, urmată a doua zi de prima doză de vaccin; la o lună se vor repeta, tot decalat cu 24 de ore, o doză de gamaglobulină hiperimună specifică și o doză de vaccin, iar după șase luni, a treia doză de vaccin);

• progresiv, vor fi cuprinși și restul copiilor, cu prioritate în perioada preșcolară și ulterior și a celorlalți;

• bolnavii cu risc major posttransfuzional (hemofilici, hemodializați);

• prin extindere, cei ce au primit transfuzii de sânge repetat sau în volum mare;

• contacții intimi ai bolnavilor, personalul din sectorul sanitar, inclusiv cei cuprinși în forme de învățământ, în devenire lucrători sanitari sau medici, indiferent că lucrează direct cu bolnavul sau cu sângele lui, inclusiv la servicii de prosectură;

• la cerere, orice persoană ce solicită protecție;

• imunizarea postaccident intră în discuție în cazul personalului sanitar și a contacților sexuali recenți. Se poate face:

– imediat, o doză de gammaglobulină specifică hiperimună, calculată pe kg corp;

– continuarea cu o schemă accelerată de vaccinare (trei inoculări la o lună interval). Aceasta se face indiferent dacă s-a administrat gammaglobulină sau nu.

31.13.3. Eșecurile vaccinării

Au fost semnalate unele eșecuri, în cazurile:

• unor variante antigenice ale virusului B rezistente la vaccin (până în prezent au fost semnalate șase tipuri circulante în lume (Africa, America, Europa) **(tabelul nr. 33);**

• nerespectării indicațiilor vaccinării (păstrare necorespunzătoare, folosirea de produse cu termen depășit, injectarea greșită în masa grăsoasă sau subcutan sau în alte locuri decât mușchiul deltoid).

Tabelul nr. 33 – Tipuri mutante de HBV

Variante ale HBV	Mutația	
1. AgHBs+, anti HBs+AgHBe+		Clasic – în toată lumea
2. AgHBs-, anti HBs+		Africa, imunitate? infecțiozitate?
3. ADN+, AgHBe-	reg. pre C	Reg. mediteraneană. Dă boală cronică rapid progresivă
4. ADN+ anti HBe+	idem	La purtători asimptomatici
5. ADN+ anti HBc-	idem și C	AgHBc cu structură nouă
6. AgHBs+, anti HBe+	pre C (1 sau mai multe mutații)	Infecții fulminante, 100% letale
7. Anti HBs+, anti HBc+	reg. S – mutație apărută sub presiunea imunității	Hepatită acută la vaccinați, cu antiHBs+

Capitolul 32

MENINGITELE

32.1. Definiție

Meningitele sunt afecțiuni plurietiologice caracterizate prin afectarea inflamatorie *de cauză infecțioasă* a seroaselor meningiene cu semne și simptome de boală generală acută, cu evoluție variabilă, de la vindecare spontană la evoluție letală.

Ele constituie cele mai frecvente și mai importante infecții ale Sistemului Nervos Central (SNC) care, prin riscul de evoluție letală sau de vindecare cu sechele importante, *obligă la un diagnostic și tratament de mare urgență* în cele mai multe cazuri.

Nu intră în accepțiunea curentă de meningite o sumă de stări patologice neinfecțioase ce se soldează cu „iritarea" de alte cauze a meningelor (vezi **tabelul nr. 34**).

Tabelul nr. 34 – Agenți neinfecțioși ce pot determina „iritații" ale meningelor

Tipul agentului cauzal	Agentul	Mecanismul
Agenți chimici	substanțe de contrast antibiotice meprobamat ș.a.	iritativ local alergic
Agenți fizici	iradiere UV, insolație boala de iradiere ultrasunete, trepidații	vasodilatație iritație
Agenți mecanici	traumatisme închise	vasodilatație, edem
Agenți imunologici	virusuri, vaccinuri	alergic
Agenți biologici	celule neoplazice, leucoze	invaziv local

32.2. Anatomie și fiziologie

Pe toată întinderea de la encefal până la coada de cal, țesutul nervos este protejat, pe lângă conținătorul scheletic (calota craniană și coloana vertebrală), de cele trei seroase meningeene, structuri membranoase diferențiate să cuprindă un spațiu virtual ce găzduiește lichidul cefalo-rahidian (sau cerebro-spinal). Cele trei meninge se

îmbracă una pe alta ca foițele de ceapă și sunt așezate dinspre exterior spre substanța nervoasă astfel:

– *Pahimeningele* (**Dura mater**) este o structură fibroasă prin excelență, densă și rezistentă, care se alipește strâns de periostul oaselor de înveliș. În afară diferențiază un spațiu epidural sau extradural, sediu relativ frecvent al unor colecții inflamatorii sau al unor sufuziuni sangvine posttraumatice (abcese și hematoame epidurale).

Fața internă a Durei mater este tapetată de celule epiteliale scuamoase și se va alipi de foița externă a arachnoidei. Între ele se diferențiază spațiul peridural (denumit și subdural) care, în mod similar, poate găzdui colecții inflamatorii sau hemoragice peridurale.

– *Leptomeningele* cuprinde celelalte două structuri anatomice:

Arahnoida – a fost botezată astfel de la asemănarea cu o pânză de păianjen (arachnoides). Se plasează la mijloc, între pahimeninge la exterior și leptomeninge la interior. Este structurată în două foițe: parietală - alipită de Dura mater și viscerală – alipită de Pia mater. Între cele două foițe se diferențiază spațiul subrachnoidian ce conține lichidul cefalorahidian.

Este constituită din țesut colagen dens și fibre elastice. Alipirea de foița cea mai profundă (Pia mater) se realizează prin intermediul unui strat de celule epiteliale scuamoase, care emit prelungiri ce se insinuează ca niște cârlige (trabecule) fixând-o.

Pia mater, constituită din fibre fine elastice și de colagen acoperite de celule scuamoase, tapetează exteriorul substanței nervoase de care aderă strâns, dar și cavitățile și canalele interne ale encefalului și măduvii (ventriculii, canalul Silvius și canalul ependimar), sub numele global de „ependim".

Leptomeningele este înzestrat cu o mulțime de formațiuni bogat vascularizate – *vilii arahnoidieni,* cu rol în secreția și resorbția lichidului cefalorahidian. O parte dintre ele, tapetate și de celule ependimare speciale, sunt bogat reprezentate la nivelul ventriculilor laterali cerebrali, formând plexurile coroide, sediul secreției LCR. Cele mai multe sunt însă dispersate de-a lungul foiței parietale, perforând până la nivelul sinusurilor venoase craniene și paravertebrale, și servesc resorbției LCR.

Lichidul cefalo-rahidian este secretat de plexurile coroide din ventriculii cerebrali și după o deplasare (circulație) descendentă se resoarbe la nivelul plexurilor venoase subdurale, paravertebrale în special.

Secreția este un proces complex de filtrare și secreție celulară activă. Volumul de lichid secretat (în medie 400–600 ml/zi la adult) este în echilibru dinamic cu cel resorbit, astfel că în spațiul subrachnoidian există în permanență un volum cvasiconstant,

variabil cu vârsta. Nou-născutul are un volum mic - 10-60 ml, iar la adult se ajunge la un volum între 120 și 140 ml. Este un lichid clar „ca apa de stâncă", deosebit de compoziția plasmei:

– are un număr foarte mic de elemente celulare (2-5/mmc), de origine locală, mezotelială. Orice creștere a numărului de celule este considerată patologică;

– proteinorahia este mult mai mică decât a plasmei, în medie de 30 mg% (cu limite normale 10-45 mg), de asemenea de origine locală (proprie). Orice creștere va avea de asemenea o semnificație patologică;

– glicorahia este apreciată la jumătate din glicemie (50-60 mg%). Variațiile acesteia sunt mai ales de origine locală, reflectând mai puțin și mai lent variațiile glicemiei;

– clorurorahia variază între 690 și 750 mg%.

Deosebirile de compoziție ale LCR față de plasmă reflectă existența a ceea ce a primit denumirea de *„barieră hematoencefalică"*. Este o noțiune complexă, corespunzând atât unor structuri anatomice (suprapunerea unor membrane filtrante: endoteliul vascular, membranele celulare, stratul mezotelial al arachnoidei), cât mai ales fiziologice, prin travaliul celulelor (endoteliale, periteliale, mezoteliale) ce se interpun între cele două spații lichidiene. Prin această barieră spațiul subarachnoidian devine un adevărat „sanctuar", care se comportă independent de restul mediului intern (nu penetrează albuminele sangvine, inclusiv anticorpii circulanți, ca și o sumă de constituenți celulari și necelulari, substanțe străine etc.). Medicamentele pot penetra acest spațiu în mod diferențiat, după cum se va vedea în continuare.

32.3. Etiologie

Deși, în mod teoretic, meningele poate fi însămânțat de orice agent patogen, practic în etiologia meningitelor se regăsesc doar acei germeni ce demonstrează elemente de patogenitate sau beneficiază în mod excepțional de anumite condiții favorizante, locale sau generale (prezentat la capitolul de patogenie).

Agenții infecțioși întâlniți în meningitele omului sunt extrem de diverși (**tabelul nr. 35**), dar cu o incidență inegală:

– cele mai multe cazuri sunt produse de virusuri – între care, pe primul loc, se situează enterovirusurile;

– meningitele bacteriene sunt pe locul 2 ca frecvență, incidența anumitor germeni fiind variabilă cu vârsta și cu anumite condiții locale sau generale ce pot influența capacitatea de apărare (prezentate în continuare la capitolul de patogenie);

– o mare parte dintre agenții infecțioși se întâlnesc aproape în exlusivitate la persoane cu mare deficit de apărare (fungi, chlamydii, mycoplasme, protozoare etc.).

Tabelul nr. 35 – Agenții infecțioși întâlniți în etiologia meningitelor umane

Clasa	Agentul patogen	Tipul clinic de meningită
VIRUSURI ARN	Enterovirusuri: polio, ECHO Coxsackie și neclasificate	Meningită cu LCR clar
	Togavirusuri: v. rubeolic	idem
	Arenavirusuri: v. Armstrong	idem
	Myxovirusuri: urlian, rujeolic gripale și paragripale	idem
	Rhabdovirusuri: v. rabic	idem
	Retrovirusuri: HIV	idem
VIRUSURI ADN	Herpesvirusuri: simplex 1 și 2 varicelo-zosterian, VEB v. citomegalic	idem (rare)
	Adenovirusuri	idem (rare)
BACTERII	Coci Gram pozitivi	
	pneumococ	meningită purulentă, rar cu LCR clar sau hemoragic
	stafilococ	meningită purulentă
	streptococi diverși	idem (rare)
	Coci Gram negativi	
	meningococ	meningită purulentă
	gonococ	idem (rare)
	Bacili Gram pozitivi	
	listeria monocitogenes	idem
	bacillus anthracis	meningită hemoragică
	Bacili gram negativi	
	haemophylus influenzae B	meningită purulentă
	salmonelle	idem
	escherichia coli	idem
	proteus spp	idem
	pseudomonas aeruginosa	idem
	klebsiella	idem (rare)
	alții (rari)	idem (rare)
	brucella	idem (rare)
	Mycobacterii: tuberculosis	meningită cu LCR clar
	atipice i. celulare	idem (rare)
	Spirochetaceae: leptospire	idem
	borelia	idem
	treponema	idem
FUNGI	*Criptococcus neoformans*	idem
	Candida spp	idem
	alții	idem
CHALMYDIA	*Chl. psittaci*	idem (rare)
MYCOPLASMA	*M. pneumoniae*	idem (rare)
RICKETTSIA	diverse specii	idem (rare)
PROTOZOARE	*Toxoplasma gondii*	Meningită cu LCR clar
	Plasmodium	idem (rare)
	alte	idem (rare)
METAZOARE	*Cysticercus cellulosae*	idem (rare)
	Angiostrongillus cantonensi	idem (rare)

32.4. Patogenie

Relativa independență a spațiului subarachnoidian față de mediul intern are o sumă de consecințe și în determinismul stărilor patologice:

1. Penetrarea agenților infecțioși este mai dificilă, explicând raritatea relativă a meningitelor.

2. Manifestările clinice și, implicit, diagnosticul meningitelor reflectă și se sprijină pe reactivitatea locală la infecție.

3. Capacitatea de apărare locală diferă mult de apărarea antiinfecțioasă a organismului, fiind cu mult mai slabă, datorită absenței sau insuficienței mijloacelor umorale de apărare, iar apărarea celulară este și ea mult îngustată (în principal datorită absenței macrofagelor și celulelor imunologice competente). Aceasta nu înseamnă că acest spațiu ar fi „o țară a nimănui", ci permite să se înțeleagă de ce fenomenele inflamatorii locale, uneori foarte puternice, nu au de obicei aceeași eficiență ca în restul organismului, nu au capacitate curativă.

Un prim factor definitoriu este *capacitatea de apărare globală la infecții a organismului gazdă.* Scăderea de orice natură a acesteia explică ușurința cu care organismele în cauză fac unele infecții (sunt prezentate în **tabelul nr. 36**).

Tabelul nr. 36 – Deficiențe de apărare și infecțiile favorizate

Tipul deficienței	Germenii favorizați
Deficiențe ale apărării umorale (leucoze, sindrome limfoproliferative cronice, mielom, defecte congenitale)	pneumococi *Haemophilus infl.* tip B
Deficit de complement C.5-9	meningococi
Deficite celulare (limfoame, SIDA, deficite congenitale corticoterapie)	*Listeria monocitogenes* Mycobacterii Fungi *Criptococcus neoformans*
Neutropenie, agranulocitoză	Bacili Gram negativi
Deficit de fagocitoză (boala granulomatoasă)	Stafilococi patogeni
Asplenie (splenectomie, thalasemie)	Pneumococi
Ciroze și etilism cronic	Pneumococi ș.a.

Poarta de intrare. Principial, pentru a ajunge la nivelul spațiului subarachnoidian, un agent patogen poate penetra în diverse moduri

1) – *hematogen*, adus pe cale circulatorie de la distanță, fie sub formă de emboli septici, fie „purtați" de unele celule sangvine (neutrofile ce au fagocitat germenul fără să mai aibă capacitatea de bacterioliză finală, eliberând germenii nealterați odată cu distrugerea celulei, sau adsorbiți pe suprafața membranei unor limfocite) sau în cursul unor viremii ori bacteriemii simple. Această pătrundere necesită fie un deficit local de apărare, fie calități patogene particulare ale germenului, știind că în drumul lor se suprapun mai multe bariere:

– bariera imunologică: apărarea umorală nespecifică (complementul, opsoninele nespecifice) sau specifică (anticorpii), ca și mecanismele celulare nespecifice (fagocitoza, celulele NK, interferonii) și specifice – prin celulele K și T cu „armamentul" lor de citotoxicitate;

– bariera hematoencefalică – descrisă mai devreme. Aceasta este de multe ori „slăbită" odată cu creșterea permeabilității, îndeosebi sub acțiunea unor mediatori ai inflamației cu acțiune locală (interleukina 1 și TNF α) sau produși bacterieni (cazul endotoxinelor bacililor Gram negativi).

Printre factorii de patogenitate ce permit germenilor respectivi să producă meningite sunt enumerați:

– capsula (cazul pneumococului și al altor germeni), care conferă rezistență angifagocitară, iar prin constituenții de tip polizaharidic stimulează un proces inflamator intens, deseori cu depuneri de fibrină ce izolează în final focarul - la adăpost de acțiunea antibacteriană a antibioticelor;

– componente ale peretelui celular – endotoxinele bacililor Gram negativi și constituenți de tip peptidoglican ai peretelui germenilor Gram pozitivi (ex. acidul teichoic), de asemenea cu rol stimulator al inflamației locale, cu hiperpermeabilizare secundară a membranelor anatomice vasculare și mezoteliale;

– proteaze bacteriene – ce pot inactiva unii factori de apărare.

2) – *pe cale limfatică,* de la nivelul unor porți de intrare nu foarte depărtate (cazul infecțiilor faringiene și nasofaringiene, otice etc.), germenii ajungând în spațiul subarachnoidian cel mai probabil purtați de celulele limfatice;

3) – *de-a lungul tecilor nervoase* (a perinervului sau, uneori, a axonilor nervilor periferici), mai ales în cazul unor infecții virale cu propagare activă centripetă (cazul virusului rabic, al virusurilor herpetice etc.), sau de-a lungul terminațiilor nervului olfactiv prin lama cribriformă a etmoidului pornind din cavitatea nazală;

4) – *prin intimitatea țesutului,* din aproape în aproape, grație capacității invazive a unor germeni (cazul meningitelor propagate din imediata vecinătate a Durei mater de la focare inflamatorii osteitice sau al unor abcese cerebrale cu însămânțare meningeană secundară); forma cea mai frecvent cunoscută este meningita otogenă;

5) – *prin soluții de continuitate,* ce afectează integritatea anatomofuncțională a învelișurilor, a spațiului subarachnoidian. Aceasta se concretizează în cazul fracturilor craniene deschise sau al celor închise care traversează cavități osoase cu deschidere la exterior (sinusurile feței, urechea medie), dar și iatrogen, prin puncții sau operații (pentru spina bifida, meningocele etc.) care sunt primar sau secundar septice.

Germenii pătrunși în spațiul arachnoidian întâlnesc local condiții mai puțin vitrege decât în restul organismului, cunoscând că la acest nivel:

– complementul este practic absent;

– titrul de imunoglobuline este ineficient (practic apar doar prin producție locală), la un nivel de circa 800 de ori mai mic decât în sânge;

– fagocitoza este ca și inexistentă prin sărăcia de macrofage, iar neutrofilele, chiar în număr satisfăcător la un moment dat, consecutiv inflamației, nu sunt în măsură să fagociteze în absența opsoninelor (care nu penetrează).

Se creează un cerc vicios patogenic: germenii care pătrund inițial, prin modificările mai ales de natură inflamatorie pe care le induc, alterează bariera hematoencefalică, fapt ce va spori și mai mult riscul unor efecte negative (permeabilizarea acesteia va fi urmată de edem inflamator cu hipertensiune a LCR, vasodilatație, perturbări de oxigenare, extravasare de celule inflamatorii, microhemoragii, producție uneori intensă de fibrină, cu risc de sinechii și cloasonări ce vor duce – cu timpul – la compromiterea circulației LCR, hidrocefalie internă, uneori letală). În același timp apare suferința secundară a encefalului, uneori în forme acute letale (meningoencefalitele bacteriene), alteori cu consecințe mari la un timp după boală (sechele motorii sau neuropsihice, alterări de nervi cranieni etc.).

Meningitele se traduc clinic prin efectele descrise de tip inflamator, care reproduc astfel sindromul de hipertensiune intracraniană, la care se asociază febra (obligatorie) și semne inflamatorii ale meningelui spinal (ce lipsesc în hipertensiunea intracraniană pură de alte cauze).

32.5. Epidemiologie

Meningitele există în toată lumea.

Ceea ce poate diferi – în funcție de o sumă de factori, este o anume sau o altă etiologie, fie din punctul de vedere al repartiției geografice (în ultimă instanță, din punct de vedere al condițiilor climaterice și socioeconomice), fie din perspectiva vârstei pacienților:

– din punctul de vedere al prevalenței geografice a unor meningite de o anumită etiologie, în principal se constată diferențe notabile între țările sărace, în curs de dezvoltare, și cele bogate, cu un nivel înalt socio-economic. Diferențele se constată atât pentru meningitele virale, cât și pentru cele bacteriene;

– vârsta pacienților, prin modificările sistemului de apărare la infecții de-a lungul vieții, explică unele diferențe etiologice între meningitele sugarilor, de exemplu, și cele ale copilului mare, între cazurile adulților și cele ale bătrânilor etc.;

– condițiile climaterice pot influența răspândirea și transmiterea unor agenți infecțioși. Astfel, de exemplu, în sezonul cald circulă cu frecvență mai mare enterovirusurile, leptospirele etc., în timp ce în

sezonul mai rece, prin favorizarea aglomerațiilor, predomină mixovirusurile și germenii ce se transmit pe cale respiratorie (pneumococi, meningococi etc.).

Există și unele particularități mai greu de explicat – cazul „centurii meningitice" cu meningite meningococice în stare endemică din Africa subsahariană;

– mai trebuie luat în considerare și ciclul multianual de morbiditate a unor infecții specifice, determinat de acumularea periodică a masei receptive și/sau de epuizarea imunității naturale după îmbolnăvirile precedente. Aceasta explică, spre exemplu, epidemiile de meningite meningococice, care se repetă după intervale de 10-15 ani și în afara „centurii" descrise din Africa.

Urmărind factorii determinanți ai procesului epidemic, ponderea acestora diferă în funcție de etiologie:

Sursa de infecție este umană pentru marea majoritate a cazurilor, uneori fiind în discuție și animalele (leptospire, listerii, chlamydii, virusul rabic, virusul choriomeningitei limfocitare etc.).

În ce privește sursa umană, cel mai adesea este vorbă de bolnavi și, mai rar, de purtătorii sănătoși (valabil pentru unele meningite bacteriene).

Calea de transmitere diferă cu etiologia, putând fi aerogenă (meningococi, pneumococi, virusuri), digestivă (enterovirusuri, enterobacteriacee), cutanată (leptospire, antrax, herpes, HIV) sau parenterală (HIV, ș.a.).

Receptivitatea este dependentă de etiologie, putând fi influențată de o sumă de factori favorizanți. Important este faptul că majoritatea nu lasă imunitate prin absența anticorpilor în spațiul subarachnoidian, ceea ce va permite reinfecții și recăderi.

32.6. Tabloul clinic

Așa cum am anticipat mai devreme, expresia clinică a meningitelor întrunește în grade diferite mai multe sindroame:

1. sindromul infecțios-inflamator;
2. sindromul de hipertensiune intracraniană;
3. sindromul de iritație meningeană propriu-zisă;
4. deseori prezent, asociat în formele severe, sindromul encefalitic;
5. manifestări specifice infecției din restul organismului.

1. Sindromul infecțios-inflamator este definitoriu bolii și constă în principal din *febră*, cu sau fără frisoane, la care se pot adăuga în grade variabile *curbatura, indispoziția, starea de rău, inapetența* etc. Acest sindrom se instalează de la început, precedând celelalte manifestări cu mai multe ore sau zile, și reprezintă și unul dintre parametrii clinici de apreciere a evoluției bolii.

2. Sindromul de hipertensiune intracraniană este consecutiv hipersecreției inflamatorii a LCR, dar și edemului meningocerebral ce se instalează în continuare (prin cauze multiple și concurente: vasodilatație, stază venoasă, exsudație inflamatorie și uneori citotoxică etc.). Se exprimă prin:

– *cefalee intensă și persistentă* (indiferent de localizare);

– *grețuri intense și vomismente repetate, facile* (uneori chiar incoercibile și nu neapărat provocate de încercări de alimentare – apar și a jeun). În circa 40-60% din cazuri se asociază și:

– *bradicardie relativă*, semn clinic de mare semnificație diagnostică (diferențiază de „meningism" înainte de controlul prin puncție a LCR);

– *fotofobie.*

În cazuri mai rare, când se adaugă și perturbarea persistentă și progresivă a circulației LCR prin cloazonări, la acestea se pot adăuga convulsii și perturbări ale senzorului (somnolență) datorate suferinței secundare, ischemice mai ales, a encefalului.

3. Sindromul de iritație meningee. Ca simptomatologie, se suprapune în mare parte cu sindromul precedent. Deosebirile sunt însă evidente la examinarea obiectivă a pacientului:

– *dunga meningitică* – semn descris de autorii clasici, fără specificitate.

La aceasta se asociază uneori o *hiperestezie cutanată* – semn inconstant și grevat de mult subiectivism și relativitate în apreciere;

– *poziția spontană a bolnavului,* **de protecție a meningelui inflamat:**

Bolnavul cu meningită adoptă clinostatismul lateral în triplă flexie moderată (din genunchi, din șolduri, a coloanei și cefei).

În cazuri foarte avansate se poate ajunge la poziția clasic descrisă în „cocoș de pușcă" (triplă flexie a trunchiului, dar cu hiperextensia cefei) (**fig. nr. 33 a și b**).

Rugat să stea în șezut, bolnavul va adopta *poziția trepiedului* (trunchiul înclinat oblic spre spate, sprijinit în palme, cu genunchii flectați, ceea ce însumează trei puncte de sprijin – palme, ischioane, călcâie) **(fig. 33 c)**.

Aceste poziții solicită cel mai puțin starea de tensiune a leptomeningelor;

– *manevrele de elongație ale coloanei vertebrale* – de departe cele mai semnificative din punct de vedere diagnostic.

Încercările de flexie (mai rar alte mișcări) ale coloanei tracționează asupra tecilor meningeene ce însoțesc rădăcinile nervilor spinali la ieșirea prin găurile de conjugare intervertebrale. Aceste tracțiuni provoacă dureri, traduse prin limitarea amplitudinii mișcării (redoarea antalgică) și suferința evidentă a bolnavului. Acestea sunt:

a) – redoarea cefei – se caută așezând bolnavul în decubit dorsal, cu membrele inferioare întinse. Flexia pasivă a cefei este limitată ca mișcare și dureroasă, direct proporțional cu intensitatea inflamației

meningeene (este redusă în formele ușoare și medii, intensă până la imposibilitatea flectării în meningitele bacteriene, mai ales în cele avansate ca evoluție) **(Fig. nr. 33 d)**;

b) – semnul Brudzinski al cefei – se obține prin forțarea mișcării de flexie a cefei peste limita de toleranță a bolnavului. Acesta își va ușura suferința prin îndoirea genunchilor („supapă" la tensiunea provocată) **(Fig. nr. 33 e)**;

c) – semnul Brudzinski contralateral – se obține de asemenea cu bolnavul în decubit dorsal, făcându-se o flexie totală a unui membru inferior, din genunchi și din coapsă (practic aducând genunchiul să atingă abdomenul). Această mișcare antrenează și un grad de basculare a bazinului, cu tracțiune pe coloana lombară. Pacientul își ușurează suferința îndoind și genunchiul contralateral. **(Fig. nr. 33 f)**;

d) – semnul Kernig I – din poziția culcat în decubit dorsal, pacientul este ridicat cu trunchiul la verticală, realizând un unghi de 90 de grade față de membrele inferioare. Această flexie din articulația șoldului este o mișcare compusă în care participă și bascularea bazinului cu tracțiunea coloanei lombare și ștergerea lordozei normale. Durerea produsă conduce bolnavul la îndoirea genunchilor, cu rol de supapă **(Fig. nr. 33 g)**;

e) – semnul Kernig II – din aceeași poziție culcată de start se va produce flexia din articulația șoldului, ridicând la verticală membrele inferioare. Bolnavul nu poate suporta manevra decât îndoind genunchii **(Fig. nr. 33 h)**;

f) – semnul Kernig sensibilizat – se adresează cazurilor cu sindrom meningean slab, la limita exprimării clinice. Din poziția Kernig I, cu trunchiul la verticala patului (pacientul suportă cu stoicism durerea fără să îndoaie genunchii), facem suplimentar și flexia cefei. Aceasta nu va mai fi posibilă (ceafă „blocată") sau devine posibilă cu prețul îndoirii genunchilor **(Fig. nr. 33 i)**.

Dacă primul semn cercetat este pozitiv (de obicei redoarea cefei), atunci vor fi găsite și celelalte, deci *nu se recomandă cercetarea tuturor semnelor știind că provoacă suferință inutilă pacientului.* Fac excepție situațiile de exprimare dubioasă, când se poate face verificarea prin câteva manevre, mai ales căutarea semnului Kernig sensibilizat.

Meningitele sugarilor pot pune probleme mai delicate de diagnostic. Cei în vârstă de peste 4 luni, care „țin capul sus" (au deci musculatura cefei suficient de tonică), pot exprima redoarea cefei, cu mare valoare diagnostică. La aceștia se mai poate cerceta *„semnul spânzuratului"*: sugarul va fi susținut în aer de la nivelul axilelor; un copil sănătos își va agita membrele inferioare, în timp ce un copil cu meningită își fixează membrele inferioare în triplă flexie (coapsele la 90 de grade cu îndoirea suplimentară a genunchilor) **(Fig. nr. 28 j)**. La sugarii mai mici, un semn de mare valoare, dar fără a fi prezent în toate cazurile, este bombarea fontanelei, semn al hipertensiunii LCR.

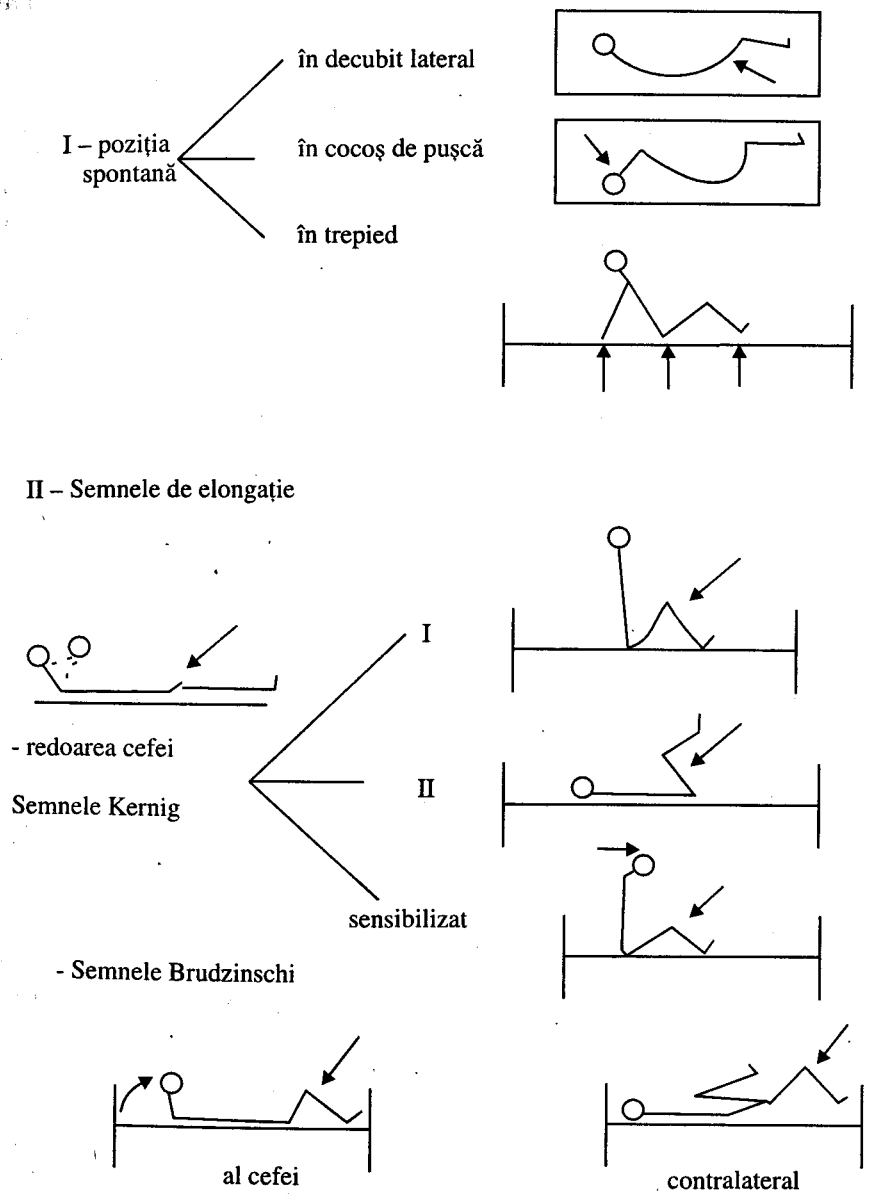


Fig. 33 – Schema semnelor și manevrelor de verificare a iritației meningelor (explicații în text)

4. Sindromul encefalitic este prezent de obicei în meningitele bacteriene cu LCR purulent, în meningitele tuberculoase, cărbunoase și *aproape niciodată în meningitele virale*. Prezența acestui sindrom are o mare valoare diagnostică etiologică, pentru că dă o măsură valabilă intensității procesului inflamator și orientează către participarea în acest proces și a scoarței cerebrale. Constă în:

– *perturbări ale senzorului,* de la simpla somnolență, torpoare, lentoare în vorbire, dezorientare temporospațială, tulburări mnezice, la agitație psihomotorie, inconștiență și comă de diverse grade de profunzime;

– *fals sindrom de localizare,* cu perturbări ale motricității pe anumite segmente corporale (mono, di, tri sau tetraplegii, hemiplegie etc.), mai frecvent interesând nervii cranieni (oculomotori, facial), și cu tulburări sfincteriene (în special glob vezical);

– mai rar pot să apară *fenomene de tip convulsivant* jacksoniene sau chiar generalizate.

5. Celelalte manifestări clinice – totdeauna prezente prin participarea la boală a întregului organism, pot avea o mare valoare orientativă în diagnosticul etiologic:

– *semne ale porții de intrare* a agentului patogen (infecție de căi respiratorii, chiar pneumonii, leziuni tuberculoase, mai rar porți de intrare cutanată cu septicemie și embolizare meningee consecutive, otite acute sau cronice supurate etc.);

– *semne din partea altor organe* concomitent suferinde în același proces (cazul unor focare supurative de vecinătate, al unor manifestări embolice, altfel decât meningiene în septicemii – inclusiv aspectul de meningococemie);

– *semne ale altor suferințe concomitente.* Acestea sunt rareori indiferente și cel mai adesea se creează o relație de cauzalitate, prin favorizarea unui sindrom de depresie imună, cu scăderea capacității de apărare (**tabelul nr. 36**).

Recunoașterea acestor afecțiuni va obliga la acceptarea posibilității implicării etiologice și a germenilor condiționat patogeni (fungi, enterobacteriacee etc.).

32.7. Forme clinice

Cele mai importante diferențe în exprimarea clinică sunt determinate de vârsta pacienților.

A. Meningitele nou-născutului și sugarului sunt de mare severitate din două motive:

Mai întâi, multe cazuri sunt diagnosticate cu întârziere, datorită unei „sărăcii" particulare în exprimarea clinică. Lipsesc semnele meningiene; sugarul se depreciază biologic rapid, plafonează, devine inert, tahipneic, varsă; mai rar este agitat, cu țipăt continuu, cu paloare-cianoză și uneori cu fontanele bombate. Alteori semnele clinice sunt înșelătoare, orientând diagnosticul spre alte suferințe (digestive sau

respiratorii). De aceea, în toate cazurile de depreciere rapidă se recomandă, în absența sindromului meningean, recoltarea prin puncție rahidiană sau ventriculară de LCR, care deseori are aspect purulent.

A doua explicație a severității acestor cazuri este etiologia aproape întotdeauna bacteriană, cu bacili Gram negativi sau cu streptococi din gr. B, cu probleme terapeutice importante.

B. Meningitele la bătrâni au de asemenea particularități de exprimare (prin scăderea capacității de reacție inflamatorie, sindromul meningean poate fi atenuat sau semnele de elongație, mai ales redoarea cefei, se confundă cu rigiditatea parkinsoniană sau spodilartrozică a bătrânilor). Tulburările de senzoriu pot apărea cu mai mare frecvență fără o participare encefalitică reală, datorită intoleranței creierului bătrân la febră și la ischemiere, chiar mică, din diverse alte cauze – în special scăderea tensiunii arteriale și a regimului de irigație cerebrală. Ca și în cazul copiilor, scăderea (prin epuizare biologică) a capacității de apărare va permite apariția în spectrul etiologic a germenilor condiționat patogeni. Mortalitatea este mare în aceste cazuri la bătrâni.

C. Meningitele la imunodeprimați de orice vârstă reproduc problemele discutate în cazul nou-născuților și bătrânilor, elementul comun fiind lipsa de apărare la infecții.

După intensitatea sindromului inflamator au fost descrise:

– *forme supraacute* – de obicei bacteriene, cu sindrom infecțios și toxic intense și cu letalitate foarte mare prin componenta encefalitică și prin leziunile de la nivelul unor organe vitale (de tip distrofic). O formă particulară, evoluând cu șoc infecțios și cu letalitate mare, este sindromul Waterhouse-Friederichsen produs de meningococ mai ales la copii;

– *forme acute* – cele descrise ca model de exprimare clinică;

– *forme atenuate* – cel mai des de etiologie virală. Predomină sindromul infecțios general, localizarea meningeană fiind la limita exprimării sau pe planul 2;

– *forme fruste* – pot trece nediagnosticate, evoluția fiind spontan și rapid remisivă; de obicei sunt de etiologie virală;

– *forme inaparente* – fără expresie clinică proprie, suferința fiind de boală generală. Un caz frecvent întâlnit este meningita urliană, prezentă real în circa 80% din cazurile de boală - oreion, dar manifestă clinic doar în jur de 25% din cazuri. Diagnosticul se precizează doar prin efectuarea punctiei și examinarea LCR.

După evoluție au fost descrise unele forme particulare:

– meningite bacteriene „decapitate" prin tratamente antibiotice incomplete sau incorecte (insuficiente pentru a vindeca, dar suficiente pentru a modifica exprimarea clinică și – dacă nu se ajunge la medic – pentru a permite o evoluție subacută sau cronică, cu sechele neurologice majore);

– meningite cronice – fie prin etiologii particulare (fungi, protozoare, mycobacterii), fie prin tratamente inadecvate (au fost descrise astfel, prin anii '50, meningite tuberculoase tratate prin adminitrare zilnică intratecală de acetat de hidrocortizon și streptomicină, conducând cu timpul la întreținerea chimică a unui focar de iritație a meningelui spinal și cu persistența leziunilor tuberculoase prea puțin influențate terapeutic).

32.8. Diagnostic

Diagnosticul meningitelor este o mare urgență clinică, condiționată de începerea cât mai rapidă a tratamentului corespunzător. Se poate afirma că este o cursă contra cronometru, o întrecere cu riscul agravării evoluției și chiar al pierderii pacientului.

Diagnosticul pozitiv are două obiective majore:

– diagnosticul bolii (recunoașterea meningitei propriu-zise);

– diagnosticul etiologic (identificarea agentului cauzal).

Cele două aspecte nu pot fi separate nici în timp și nici ca importanță, reprezentând părțile unui întreg.

Diagnosticul meningitei ca atare parcurge mai multe etape:

1. – *Etapa de suspiciune clinică* – încă de la obținerea anamnezei, în baza recunoașterii sindroamelor definitorii descrise în simptomatologia acuzată de bolnav:

– sindromul meningean (cefalee, fotofobie, vărsături);

– sindromul infecțios-inflamator (febra, obligatorie de la debut, chiar dacă poate fi absentă cu ocazia consultului).

2. – *Etapa verificării sindromului de iritație meningee:*

– înregistrarea poziției spontane și a stării senzoriului pacientului;

– verificarea manevrelor de elongație (redoarea de ceafă, semnele meningeene descrise);

3. – *Etapa de confirmare* – prin examinarea LCR obținut prin puncție rahidiană;

a) Examinarea începe chiar din momentul puncției prin aprecierea aspectului (normal este clar, transparent ca „apa de stâncă) și a tensiunii de scurgere (normal prin picături separate). Scurgerea în jet sub presiune exprimă o stare de hipertensiune a LCR, întărind suspiciunea de meningită.

Atenție: aspectul normo sau hipotensiv al LCR nu poate infirma o suspiciune de meningită!

b) Examinarea în laborator constă din:

1. – aprecierea calitativă/semicantitativă a proteinorahiei prin reacția Pandy (normal negativă; orice creștere a proteinorahiei se exprimă prin turbiditatea reactivului la contactul cu picătura de LCR, de intensitate și bruschețe de apariție direct proporționale cu valoarea proteinorahiei).

2. – numărarea celulelor existente în LCR, în dispozitive speciale de numărat care raportează numărul la unitatea de volum (/mm.c). Orice creștere peste numărul normal (5/mmc) exprimă o inflamație. Numărul acestor celule nucleate poate avea valoare orientativă în diagnostic, după cum se va vedea în continuare (vezi și **tabelul nr. 37**):

- între 10-1500 elemente – etiologie virală, fungică, leptospirală etc.;
- în jurul a 200–400 elemente – etiologie tuberculoasă sau cu protozoare;
- de ordinul miilor sau zecilor de mii – etiologie bacteriană.

3. – identificarea elementelor celulare prin examinarea frotiurilor executate din sedimentul obținut prin centrifugarea LCR. Frotiurile colorate May Gumwald Giemza permit recunoașterea tipologiei celulare și executarea unei formule procentuale asemănătoare leucogramei. În acest fel, predominența mononuclearelor (polimorfe) caracterizează meningitele virale și leptospirale, în timp ce predominența polinuclearelor neutrofile este specifică meningitelor bacteriene. Se pot face și alte colorații speciale pentru celule, mai rapide.

4. – vizualizarea agentului patogen în cazul meningitelor bacteriene, pe colorații speciale ale frotiurilor din sediment. Acest lucru este posibil într-o proporție de până la 50% din cazuri, în foarte multe meningite bacteriene germenii nefiind vizibili. Se fac colorațiile Gram, albastru de metilen și, de la caz la caz, Giemza prelungit sau cu tuș de China (pentru protozoare și fungi) sau Ziehl-Nielsen pentru bacilii acid-alcoolo rezistenți.

5. – efectuarea culturilor din LCR recoltat steril este posibilă chiar la patul bolnavului în timpul puncției, picăturile fiind scurse direct în flacoanele de cultură (se evită astfel riscurile de suprainfecții prin manipulările ulterioare). În multe servicii se fac însămânțări în laborator, din proba de LCR recoltat steril sau chiar după centrifugare, din sedimentul steril (prezintă avantajul evitării risipei de materiale, dar selecția poate conduce la erori, dată fiind posibilitatea unor meningite bacteriene cu aspect viral).

La fel se poate încerca izolarea virusurilor din LCR prin metode specifice de cultivare și identificare – proceduri costisitoare, fără utilitate practică în clinică datorită timpului lung necesar, ca și șanselor relativ mici de reușită. S-a mai propus efectuarea unor tehnici de imunofluorescență, grevate de aceleași dificultăți de dotare specială a laboratorului clinic.

6. – examinarea imunologică – în scopul identificării în LCR a antigenului definitor agentului patogen în cauză. Se poate recurge la una din tehnicile:

– Contraimunelectroforeza (CIE) cu antiseruri libere în soluție;

– Coaglutinarea, antiserurile fiind adsorbite la suprafața unor stafilococi aurii (tulpina Cowan 1);

– latex-aglutinarea – antiserurile fiind fixate pe particulele de Latex.

Indiferent care dintre ele, metoda este rapidă și permite un diagnostic etiologic de precizie, chiar în cazurile paucibacteriene (germeni absenți pe frotiu, culturi negative) sau parțial tratate cu antibiotice. Dezavantajul major este necesitatea înzestrării cu antiserurile specifice (pentru serotipurile de meningococ, pneumococ, haemophilus infl. b etc.), deosebit de scumpe și insuficiente pentru acoperirea în întregime a posibilităților de identificare.

c) Alte investigații utile aparțin fie de domeniul imagisticii (Radiodiagnostic clasic pulmonar, arteriografia cerebrală sau chiar tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară), utile sau chiar indispensabile diagnosticului diferențial, fie investigației bacteriologice la alte nivele (ex-spută, aspirat bronșic sau lichid gastric pentru bK, hemoculturi etc.).

După cum se observă, unele dintre tehnicile de diagnostic etiologic necesită un timp prea lung până la aflarea rezultatului, ceea ce nu este compatibil cu urgența terapeutică. Bolnavul nu poate aștepta un diagnostic complet și de certitudine.

De aceea, de multe ori, *în primele ore se va susține un diagnostic de probabilitate etiologică sau măcar de încadrare într-o anumită categorie etiologică, care va justifica și orienta alegerea imediată a unei scheme corespunzătoare de tratament.*

32.9. Diagnosticul diferențial

Respectând aceleași etape de diagnostic ca și în cazul diagnosticului pozitiv, vom avea în vedere în cadrul fiecărei etape discutarea și eliminarea altor stări patologice, începând cu cele mai frecvente și sfârșind cu cele mai puțin probabile.

A) **În etapa de suspiciune**, diagnosticul diferențial se va face în primul rând cu:

- Boli ce mimează sindromul meningean:
  - nevralgia de nerv Arnold și alte manifestări reumatice cervicale;
  - torticolisul antalgic – evoluează de obicei în afebrilitate;
  - stările migrenoase (frapează repetarea cu intermitență);
  - sinuzitele acute (frontale, fronto-etmoidale și chiar maxilare);
  - otite acute medii catarale și supurate;
  - boli acute febrile, de obicei virale, cu cefalee și curbatură;
  - angine acute streptococice forme mai toxice, cu vomismente.
- Boli cu sindrom de hipertensiune intracraniană dar fără febră:
  - tumori cerebrale;
  - hemoragii cerebrale și cerebro-meningeene (posibil febrile după mai multe zile);
  - hemoragia subarahnoidiană (detaliată ceva mai departe);
  - insolația (anamneză revelatoare);
  - stările eclamptice din insuficiența renală și din sarcina avansată cu retenție hidrosalină mare;

- alte cauze de edem cerebral (iatrogen, toxic, de iradiere sau traumatic);
- sindromul post puncțional (mai ales după rahianestezie).

Pentru diferențierea acestor stări, o valoare deosebită, de avertizare, o are absența febrei. În toate aceste cazuri se va temporiza puncția lombară până la elucidarea diagnosticului alternativ (prin investigații suplimentare):

- consult neurologic;
- efectuarea examenului de fund de ochi (prezența edemului papilar uni sau bilateral contraindică efectuarea punctiei lombare);
- examenul tomografic computerizat cerebral fără – dar mai ales cu substanță de contrast;
- electro-encefalografie;
- la nevoie – chiar examen RMN (Rezonanță magnetică nucleară).

Dacă nici în acest fel nu se poate transa diagnosticul, se va începe imediat o terapie depletivă forte (în special de tip osmotic cu manitol 20% în perfuzie i.v.) în condiții de supraveghere clinică strânsă.

Efectuarea unei puncții lombare în condițiile unui edem cerebral important **riscă moartea bolnavului în următoarele ore prin angajarea amigdalelor cerebeloase** *în gaura occipitală, cu compresie consecutivă asupra podișului ventricolului IV care găzduiește centrii vitali respirator și circulator. Herniera substanței cerebeloase va induce astfel stop respirator sau cardiac letal. Riscurile sunt mai mici în cazul punctiei suboccipitale, care abordează nu canalul rahidian, ci „cisterna Pequet", situată în plan median posterior de canal și care nu intră în circuitul direct al LCR.*

B) **În etapa de verificare clinică** mai pot apărea elemente de confuzie cu:

- Boli ce se însoțesc de limitarea mișcărilor coloanei vertebrale
  - rigiditatea articulară din unele afecțiuni neurologice cu componentă extrapiramidală importantă – boala Parkinson ș.a.;
  - afecțiuni ale coloanei vertebrale;
  - spondiloza cervicală dureroasă;
  - traumatismele vertebrale soldate cu fracturi incomplete sau cu deplasarea unor fragmente;
  - discite inflamatorii;
  - hernia discală lombară sau cervicală;
  - tuberculoza osoasă vertebrală (Morb Pott);
  - spondilitele acute metastatice (stafilococice) sau în cursul altor afecțiuni (histoplasmoză);
  - boala Besnier Boeck Shaumann (spondilita anchilopoetică);
  - metastazele neoplazice vertebrale;
  - tetanos în faza de stare (anamneză caracteristică, rizus sardonicus, trismus);
  - intoxicații cu stricnină;

– intoxicația cu antiemetice (emetiral, torecan, metoclopramid – mai ales la copii) evoluează cu spasme de extensie și torsiune a capului și limbii;

– accesul convulsivant jacksonian sau de Grand mal.

• Afecțiuni inflamatorii în vecinătatea coloanei ce impun unele atitudini de protecție antalgică:

– lumbago acut și lombosciatica reumatismală;

– artrozele cronice acutizate ale genunchilor sau șoldurilor;

– unele forme de artrită reumatoidă;

– abcese sau flegmoane lombare perirenale;

– abcese perivertebrale iatrogene post infiltrații locale cu substanțe medicamentoase.

C) **În etapa de confirmare** prin puncție lombară și examinare a LCR trebuie diferențiate:

• Bolile ce evoluează cu sindrom de iritație meningee fără a fi meningite:

– *meningismul* însoțește frecvent unele afecțiuni febrile acute (gripa, pneumonii, rujeolă etc.). Se definește prin aspectul normal a LCR și prin tahicardia de însoțire a febrei;

– *reacția meningeană* – definită prin alterări minore și discordante ale LCR (câteva zeci de elemente celulare de tip mononuclear dar cu biochimie normală), prin două mecanisme posibile: fie exprimă *existența unor modificări difuze la nivelul leptmeningelor, aceleași ca și în restul corpului* – ca în unele rickettsioze, fie exprimă anumite *alterări inflamatorii de vecinătate* – ca în unele abcese cerebrale, osteite etc.;

– *hemoragia subarachnoidiană* – definită clinic prin instalarea brutală a sindromului meningean, mai ales a cefaleei „ca o lovitură", *în afebrilitate.* Cazurile prezentate mai târziu pot avea și febră, acestea asociindu-se după circa 48 de ore, datorită acțiunii iritative asupra centrului termoreglării, a sângelui prezent în LCR.

La puncție LCR va fi sanghinolent în grade variabile.

Caracteristic este faptul că:

– nu se coagulează în flacon;

– lasă pe cearceaf o pată udă uniform colorată (prin existența de hemoglobină liberă în mediul lichid, consecutivă hemolizei);

– culoarea LCR nu se schimbă pe măsura scurgerii picăturilor.

– *accidentul de puncție,* adică înțeparea unui vas sanghin cu modificarea aspectului LCR care apare hemoragic. Se poate recunoaște prin:

• aspectul (culoarea) LCR se clarifică rapid pe măsura scurgerii picăturilor;

• se coagulează în flacon după câteva minute;

• pata pe cearceaf are aspect „în cocardă" – o zonă colorată central cu o margine udă incoloră, dată de separarea fazei celulare de faza lichidă;

– *epidurita spinală* – se manifestă prin aspirarea de lichid inflamator – uneori puroi ca atare, înainte ca acul să ajungă la nivelul canalului rahidian.

Diagnosticul clinic și de laborator al meningitelor respectă un adevărat algoritm (**Fig. nr. 34**). Examinarea LCR va permite în continuare un diagnostic orientativ etiologic (**Tabelul nr. 37**), la care vor contribui însă, în mare măsură, și celelalte informații anamnestice sau obținute ulterior, fie prin examenul obiectiv, fie prin investigații clinice suplimentare.

De multe ori, în procesul de diagnostic etiologic al meningitelor virale și, mai rar și al celor bacteriene cu germeni neidentificați, medicul curant este obligat să ia în considerare aproape în exclusivitate elementele de probabilitate legate de:

– sezon;

– moment sau condiții epidemice (epidemii, contacte revelatoare, apartenența de unele colectivități închise de copii etc.);

– vârstă (cunoscând predominanța unor bacterii la anumite grupe de vârstă);

– antecedente personale și colaterale;

– stare imunitară (vaccinări efectuate și în ce moment – foarte importante la copii, iar la adulți existența unor afecțiuni în măsură să deprime grav capacitatea de apărare la infecții);

El trebuie astfel să și formuleze un tratament „de primă intenție" (impropriu denumit de unii autori ca „empiric"), fapt ce obligă la verificări suplimentare privitor la eficiența terapeutică.

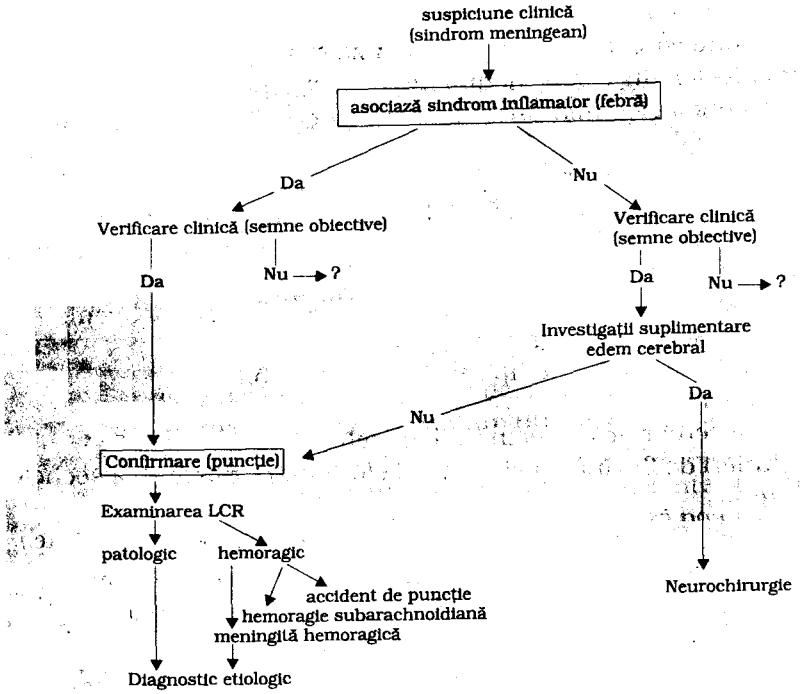


Fig. nr. 34 – Schema algoritmului de diagnostic în meningite

Tabelul nr. 37 – Caracteristicile LCR în principalele tipuri etiologice de meningite

LCR	meningita virală	meningita bacteriană	meningita fungică	meningita TBC
tensiune	crescută	crescută/normală	crescută	crescută
aspect	clar/opalin	tulbure	clar	clar/xantocrom
R. Pandy	pozitivă	intensă pozitivă	pozitivă	intens pozitivă
nr. celule/mmc	zeci/sute	mii/zeci de mii	sute	200-400
citologie: (%)				
mononucleare	90-100 (polimorfe)	0-10	90-100 (polimorfe)	70-95 (limfocite adulte)
polinucleare	0-10	90-100	0-10	5-30
Văl	nu	nu	nu	da
albumine	crescute	intens crescute	crescute	intens crescute
glucoză	normală	mult scăzută	normală	mult scăzută
cloruri	normale	scăzute	normale	scăzute
germeni	nu	de obicei	de obicei	rari
C.I.E.	nu	pozitivă	nu	nu
culturi uzuale	nu	pozitive	nu	nu
culturi speciale	nu	nu	m. Sabouraud	m. Lôwenstein
inoculări	pozitive	nu	nu	posibile

32.10. Complicații

Foarte multe dintre meningite evoluează cu complicații, chiar și acelea tratate corect și la timp, din cauza dificultăților de penetrare a antibioticelor (în cazul meningitelor bacteriene) sau a celorlalte preparate etiologice (mai ales în meningitele fungice) prin bariera hemato-encefalică.

Există complicații precoce (în faza de stare), în convalescență și tardive – la mare distanță după boală (considerate mai corect sechele).

Complicațiile precoce sunt cel mai des consecințe ale evoluției particular de severe a bolii:

– șoc toxicoseptic (sindromul Waterhouse – Friederischsen);
– evoluție septicemică (meningococemia);
– vasculite cerebrale de tip septic (tromboflebite);
– convulsii;
– abcese cerebrale de vecinătate (rare);
– depuneri de fibrină cu sinechii și cloazonări, ducând la sechele ulterioare;
– leziuni de nervi cranieni (afectând vederea, oculomotorii, auzul etc.).

Complicațiile în convalescență sunt mai puțin spectaculoase:

– artritele reactive (sindromul Reiter Leroy Fiessinger);
– vasculitele autoimune;
– suprainfecțiile bacteriene (mai ales urinare și respiratorii prin aspirarea lichidului de vomă);
– ulcerațiile corneene la pacienții comatoși neglijați;

– infecțiile nosocomiale diverse (mai ales la copii) întregesc tabloul complicațiilor posibile ale meningitelor în faza de stare și convalescență;

La acestea se pot adăuga unele complicații „iatrogene", legate de tratamentele efectuate (accidente alergice, toxice – prin concentrații prea mari realizate în LCR, accidente septice sau embolice la locurile de administrare parenterală a antibioticelor – de obicei intravenoase).

Complicațiile tardive, sechelare sunt cele mai grave:

– perturbarea progresivă a dezvoltării neuropsihice (encefalopatii infantile) în cazul meningitelor neonatale;
– leziuni motorii (pareze sau, dimpotrivă, status convulsivant);
– perturbări senzoriale definitive (văz, auz);
– hidrocefalie internă.

32.11. Tratament

În funcție de variabilitatea etiologică și a formelor clinice, ca și de particularitățile de vârstă, de teren și chiar de toleranță medicamentoasă, tratamentul meningitelor trebuie să fie adaptat perfect fiecărui caz în parte. Acest fapt poate conduce însă și la o variabilitate excesiv de mare de soluții terapeutice. De aceea se impune *o linie terapeutică principial unitară* bazată pe elementele definitorii etiologice și patogenice, pe care să se poată aduce unele completări legate de particularitățile fiecărui caz în parte.

1. Dezideratele unui tratament optim vor fi:

– un diagnostic (de boală, al terenului și etiologic) cât mai precoce;
– posibilitatea verificării *in vitro* a sensibilității germenului în cauză, cât mai rapid și mai corect (în sensul verificării selective, față de antibiotice cu capacitate de penetrare naturală prin bariera hemato-encefalică);
– absența contraindicațiilor la tratamentul ales (prin boli asociate sau prin sensibilizare);
– posibilitatea monitorizării nivelului de antibiotic obținut în LCR – în condiții variabile de clearence sau de inactivare accelerată a unor antibiotice, permițând menținerea unui titru eficient antibacterian în deplină securitate și fără risc de efecte adverse prin supradozare;
– verificarea periodică sau intermitentă a eficienței terapeutice prin cercetarea LCR, cunoscând că această eficiență poate fi influențată în unele situații până la anulare (aminoglicozidele au o activitate mult redusă la pH acid; legarea de proteinele mult crescute prin inflamație scoate din activitatea imediată o parte variabilă din antibioticele locale; în anumite asocieri, unele antibiotice au activitate însumată mai mică prin efecte antagonice – cazul asocierii de cloramfenicol cu gentamicină);

– tratamentul trebuie să fie complex, asociindu-se măsuri de tratament etiologic și patogenice, de combatere sau corecție a inflamației, edemului cerebral sau altor manifestări de dezechilibru (inclusiv a șocului infecțios sau a sindromului de coagulare diseminată intra-vasculară), stări în măsură să agraveze evoluția și riscul letal.

Astfel, inflamația intensă a leptomeningelor riscă, pe lângă suferința corticală de vecinătate, și organizarea unor depozite fibrinoase în suprafață sau cu formare de coalescențe, teci fibroase constrictive ale rădăcinilor nervilor cranieni sau obturări ale găurilor de comunicare interventriculare cu evoluție către hidrocefalie internă.

2. Conduita terapeutică specială

Cazurile de meningită cu evoluție ceva mai puțin alarmantă prin viteza și intensitatea degradării stării clinice, cu invazie mai lentă și fără participare encefalitică, sunt cu mare probabilitate de etiologie virală și nu se tratează cu antibiotice (majoritatea cazurilor la vârsta copiilor mari și adolescenței). În aceste situații, cum se va vedea în continuare, tratamentul patogenic antiinflamator și depletiv trece pe primul plan.

În cazurile cu etiologie bacteriană, ce se impun atenției printr-o evoluție rapidă și cu mare degradare a stării clinice, cu participare encefalitică până la comă, singura șansă de supraviețuire este un diagnostic orientativ etiologic cât mai rapid și inițierea promptă a tratamentului cu antibiotice. Imperativul este de fapt invers: *începerea tratamentului este atât de urgentă, încât obligă la precizarea cât mai rapidă a diagnosticului.*

32.12. Considerente generale

A. Condițiile de impenetrabilitate particulare barierei hemato-encefalice obligă la anumite conduite terapeutice selective și/sau corectoare. Astfel, pornind de la constatările experimentale pe animale și pe voluntari, care au demonstrat că prin meningele sănătos penetrează în spațiul subarachnoidian doar 1/200–1/500 din nivelul seric al unor antibiotice, prima cerință terapeutică este aceea că **dozele trebuie să fie calculate nu în funcție de nivelul seric, circulant, ci de nivelul în LCR.**

B. Circulația naturală a LCR în sens descendent, de la ventriculii cerebrali către canalul rahidian, **anulează șansele de eficiență ale unui tratament prin administrare intratecală,** metodă preconizată și folosită până de curând pentru acele antibiotice sau antifungice cu penetrare naturală insuficientă (aminoglicozide, polimixine, macrolide, amfotericină B ș.a.). De exemplu, după administrarea prin puncție lombară a 5-10 mg de gentamicină, titrul maxim realizat în LCR a fost între 27-81 μg/ml la nivel lombar și doar de 2 μg/ml la

nivelul ventriculilor laterali. Aceasta nu anulează însă șansele tratamentului direct intraventricular în cazul unor meningite purulente la sugari.

C. Rezistența dobândită a unor germeni față de antibioticele clasic recomandate în tratamentul unor meningite **obligă la căutarea unor noi soluții terapeutice.** În această categorie intră, de exemplu, pneumococii, a căror sensibilitate primară la Penicilină este pe cale de pierdere în ritm accelerat. Deja proporția de tulpini rezistente semnalată în unele țări (Africa de sud, Spania, Ungaria) atinge sau depășește 50% dintre tulpinile circulante. În mod surprinzător, există deja semnale îngrijorătoare și în ce privește sensibilitatea la penicilină a meningococilor, în Spania peste 20% dintre tulpini fiind găsite rezistente.

D. Poate **principalul factor de corecție este impus de condițiile de teren.** Aici intră în discuție, în primul rând, particularitățile biologice legate de:

– vârstă (deja comentate);
– permeabilitate individuală a barierei hemato-encefalice;
– farmacocinetica și biodisponibilitatea unor antibiotice în funcție de calea de administrare;
– asocierea de moment a unor condiții în măsură să modifice comportamentul de apărare la infecții al gazdei (surmenaj, subalimentație, stress etc.).

Cel mai important – prin consecințele majore asupra eficienței terapeutice, este *handicapul imunologic* determinat de anumite asocieri patologice. Cele mai bine cunoscute asocieri sunt prezentate deja în **tabelul nr. 36**.

E. În aceste condiții este bine ca medicul să se orienteze pe loc asupra șanselor în perspectivă ale pacientului:

– În situațiile în care accesul la specialist este întârziat sau în care, din diverse cauze obiective, diagnosticul nu este posibil în condiții de urgență (ex. prin lipsa de experiență a medicului care acordă primul ajutor, dotarea insuficientă a dispensarului sau a laboratorului etc.), pentru salvarea vieții pacientului se va începe imediat un tratament antibiotic – cu obligația informării colegului care va primi pacientul asupra preparatului și dozei administrate, ca și a căii și momentului acestei administrări.

– Specialistul care va primi pacientul trebuie să acorde atenție maximă precizării:

– riscului ca sub masca de meningită să evolueze de fapt o altă cauză de hipertensiune intracraniană, situație în care puncția lombară duce la angajarea amigdalelor cerebeloase și moarte;
– cât mai rapide a etiologiei sau grupului etiologic.

Particularitățile terapeutice vor fi prezentate pe măsura abordării fiecărui tip de meningită.

PRINCIPALELE TIPURI ETIOLOGICE DE MENINGITE

I. MENINGITELE VIRALE

Caracteristic întregului grup de meningite virale, prin care (cu unele excepții) se diferențiază de celelalte meningite, *este modul de evoluție autolimitant,* cu tendință de vindecare spontană (completă sau cu unele sechele neuropsihice mai puțin mutilante).

În acest „model" definitor se remarcă:

– calea de transmitere este predominant respiratorie (mixovirusuri, adenovirusuri, virusuri gripale și paragripale, chiar și enterovirusuri și herpesvirusuri), digestivă (enterovirusuri) sau muco-tegumentară (HIV, herpesvirusuri);

– incubația diferă în funcție de etiologie de la minim 3-5 zile la peste 3 săptămâni (ex. virusul urlian sau enterovirusurile);

– *faza de invazie este la nivel de zile (3-7 zile), prin aceasta deosebindu-se net de meningitele bacteriene (evoluție în ore) sau tuberculoase și fungice (la nivel de săptămâni);*

– în faza de stare *predomină sindromul inflamator și de iritație meningeană, în timp ce sindromul de hipertensiune intracraniană este mai atenuat iar* sindromul encefalitic este de obicei absent (nu evoluează spre comă decât în condiții etiologice speciale);

– cu excepția HIV, celelalte virusuri dau infecții care, datorită apariției unor anticorpi protectori circulanți persistenți, intră spontan în declin și convalescență după o evoluție de circa 3-4 săptămâni, cu vindecare spontană și imunitate durabilă.

Tratamentul acestor meningite este același – din păcate, indiferent de etiologie, nici unul din virusurile implicate etiologic nebeneficiind de tratament specific.

În aceste situații tratamentul este:

– **igieno-dietetic** (izolare, repaos la pat, evitarea expunerii la risc de suprainfecții sau complicații, dietă adaptată toleranței digestive de moment etc.);

– **simptomatic** – de atenuare a suferinței acuzate de bolnav (antialgice, sedative, antiemetice, antitermice etc.);

– **patogenic** – în cazurile mai severe cu tratament antiinflamator steroidian, în cazurile mai ușoare cu preparate uzuale nesteroidiene, la care se poate asocia la început și o terapie depletivă (prezentate în detaliu în continuare).

În ceea ce privește beneficiul terapiei cu preparate steroidiene, în clinica I a spitalului Colentina din București a fost efectuată în anul 1976 o cercetare pe un număr semnificativ de foști bolnavi de meningite virale, adolescenți și adulți, la cel puțin un an după meningită, (deci după reluarea activității și consemnarea stării de vindecare). Un prim lot de 36 pacienți, care a primit pentru meningită

un tratament inflamator nesteroidian, a fost confruntat cu un lot de 41 pacienți a căror meningită a fost tratată cu prednison. Toți bolnavii au completat același chestionar privitor la starea sănătății, la capacitatea de muncă, la viața de familie etc., iar o parte (45% din primul lot și 42% din al doilea) au acceptat o reinternare de control cu ocazia căreia s-au efectuat o serie de teste clinice și de laborator, inclusiv electroencefalograma. Rezultatele au fost prelucrate statistic, *demonstrându-se existența unui procent semnificativ mai mare de sechele ușoare în lotul cu tratament nesteroidian (6,8%) față de lotul cu corticoterapie (1,4%).* Aceste sechele „minore" acuzate de foștii bolnavi au constat în: iritabilitate, scăderea capacității de concentrare și a performanței profesionale sau școlare, cefalei intermitente și perturbări ale somnului, iar pe EEG persistența unui traseu disritmic difuz de tip iritativ.

Concluziile sunt cu atât mai valoroase cu cât trebuie luat în considerare faptul că tratamentul corticoid a fost administrat mai ales cazurilor severe, în timp ce în lotul fără terapie steroidiană s-au situat tocmai cazurile „mai blânde" din punct de vedere clinic.

În urma acestui studiu, linia terapeutică a clinicii s-a orientat semnificativ în direcția unui tratament antiinflamator steroidian ori de câte ori nu există contraindicații formale, ca metodă certă de profilaxie a sechelelor posibile.

I.1. MENINGITA LIMFOCITARĂ BENIGNĂ

Este considerată prototipul întregului grup de meningite virale.

Etiologie

Este determinată de virusul Armstrong – un virus ARN din familia Arenavirus (alături de virusul febrei de Lassa și virusurile Tacaribe) – cu dimensiuni între 50 și 300 nm., cu aspect de „grăunte de nisip" la microscopia electronică.

Epidemiologie

Rezervorul natural sunt rozătoarele (în special șoarecele domestic liber și, mai rar, hamsterul sirian captiv) de la care se transmite omului.

Boala este cunoscută aproape exclusiv în Europa și în cele două Americi.

Apare mai frecvent în sezonul rece – fără a se cunoaște cauza.

Calea de transmitere cel mai des acuzată este respiratorie (prin aerosoli), dar alte căi posibile ar fi prin mușcătură sau prin contact direct cu șoarecii.

Receptivitatea nu este cunoscută. Boala este mai frecventă la tineri și la personalul care lucrează cu rozătoare (laboratoare, magazii, silozuri).

Tabloul clinic

Incubația este frecvent între 5 și 10 zile (pentru cazurile de boală febrilă simplă) dar, la bolnavii ce evoluează ulterior cu tablou de meningită, calculul retroactiv permite aprecierea unei incubații mai lungi – de circa 3 săptămâni.

Debutul este de tip pseudogripal, cu o perioadă de 3-5 zile de febră, curbatură, stare de rău nespecific, la care se pot asocia micropoliadenopatii și – uneori – un exantem eritematos nespecific, tranzitor.

Faza de stare survine în unele cazuri după o scurtă diminuare a febrei (schițează astfel un „V" viral clasic), odată cu reinstalarea stării de rău, a cefaleei intense, cu sindrom meningean clinic manifest și uneori și cu edem papilar moderat la examenul fundului de ochi.

LCR apare hipertensiv, clar sau opalescent, cu proteinorahie moderată (între 50 și 300 mg%) și celularitate de ordinul sutelor/mmc, în formulă existând polinucleare între 0-10%, dar cu predominanța elementelor mononucleare de aspect polimorf (90-100%). Rar se găsește și o scădere ușoară a glicorahiei (neexplicată).

Se poate asocia un sindrom encefalitic (cu aspect clinic de encefalită, psihoză, paraplegie sau perturbări ale funcțiilor nervilor cranieni, senzoriali sau vegetativi).

Laboratorul clinic evidențiază aproape caracteristic o leucopenie cu trombocitopenie.

Evoluția este spontan curabilă, dar pot apărea complicații.

Complicații

Miocardita acută se manifestă clinic mai rar, prin tahicardie și/sau tahiaritmie în faza de stare și convalescență, dar mai frecvent infraclinic – decelabilă doar prin modificări ale ECG.

Au mai fost descrise, probabil prin mecanism imunologic, în convalescență – la circa 3 săptămâni după boală:

– *orhite* (unilaterale, dureroase și spontan reversibile în circa 2 săptămâni);

– *artrite reactive* la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor (metacarpofalangiene), cu semne locale moderate (tumefacție dureroasă) și remisiune în 2-3 săptămâni;

– chiar căderea părului (nespecifică).

Boala nu pare să lase sechele.

Diagnostic

Este posibil un diagnostic serologic prin teste specifice (ELISA, dublată uneori, pentru confirmare, de testul de seroneutralizare a unei culturi de laborator).

S-a izolat virusul din sânge (în primele zile ale bolii) și LCR (tardiv), prin inoculare intracerebrală la șoricei adulți tineri – dar metoda nu este accesibilă uzului clinic.

Tratamentul

Nu există terapie etiologică (deși pentru febra de Lassa – produsă de un virus înrudit, se încearcă terapia cu Ribavirină).

Se va începe, imediat după precizarea tipului viral al meningitei, tratamentul antiinflamator. Cazurile ușoare pot fi tratate cu preparate antiinflamatorii uzuale nonsteroidiene – aspirină, fenilbutazonă, paracetamol, indometacin, piroxicam sau diclofenac (cu grijă pentru toleranța gastrică), dar în cazurile mai severe sau cu complicații *se va da un corticoid;* se va începe cu un preparat parenteral (hemisuccinat de hidrocortizon 5 mg/kg corp sau Dexametazonă 0,1–0,3 mg/kg corp) și, imediat ce toleranța digestivă va permite, se va trece la terapie orală cu Prednison (1 mg/kg corp) pentru o durată medie de 10-14 zile (nu mai mică de 7 zile și nu mai lungă de 3 săptămâni).

Corticoterapia obligă la măsurile cunoscute de protecție (de prevenire a efectelor adverse):

– medicație antiacidă gastrică (pansamente uzuale, dar mai bine, pentru dozele mai mari, antisecretorii de tip ranitidină sau famo-tidină);

– dietă hiposodată;

– restricție la abuzul de dulciuri.

Contraindicații formale la corticoterapie nu există, dar este bine să nu se administreze marilor hipertensivi, bolnavilor cu ulcer gastro-duodenal în puseu activ, dureros, diabeticilor insulinodependenți – sau cu diabet instabil, celor în anasarcă – de cauze diverse de retenție hidrosalină.

În primele zile se poate asocia un tratament depletiv (Manitol 10% sau 20%) în perfuzie i.v. cu diureză osmotică consecutivă.

Profilaxia

Nu există o profilaxie specifică.

În populație, pentru profilaxia cazurilor comunitare, se vor lua măsuri nespecifice de tip igienă alimentară și a locuințelor, în principal de stârpire a rozătoarelor sau măcar de împiedicare a accesului șoarecilor la alimente sau în incintele de locuit, magazii, ateliere etc.

Lucrătorii expuși profesional (și în mod particular cei din laboratoarele de cercetare sau diagnostic al acestor infecții) vor fi bine instructați privind măsurile de protecție a muncii și asigurați cu echipamentul de protecție corespunzător.

I.2. MENINGITELE ACUTE ENTEROVIRALE

Se apreciază că dețin ponderea cea mai mare a cazurilor de meningite seroase acute. După unii autori reprezintă peste 90% dintre meningitele acute virale, cel puțin pentru țările cu un standard economic mai puțin ridicat și unde aceste infecții sunt considerate endemice.

Etiologie

Deși au fost izolate mult mai multe serotipuri, cel mai frecvent găsite în etiologia acestor meningite sunt virusurile *Coxsackie* B.2 și B.5 și virusurile ECHO 4, 6, 9, 11, 16 și 30.

Virusurile *Coxsackie* A sunt mai rar implicate.

Epidemiologia

A fost prezentată pe larg la capitolul de enteroviroze.

Tabloul clinic

Boala este cel mai frecvent și corect diagnosticată la sugarii mici, datorită frecvenței efectuării punctiei lombare în toate cazurile de infecții febrile fără cauză imediat aparentă. Astfel, la această vârstă sunt mai frecvent surprinse acele cazuri cu manifestări nervoase sărace, care pot trece nediagnosticate în absența punctiei, cum se întâmplă frecvent la vârstele mai mari.

La copiii mari și adulții tineri boala seamănă cu meningita prezentată anterior, având mai frecvent o simptomatologie relativ zgomotoasă, cu predominanța sindromului inflamator și de iritație meningeană. După unii autori, semnele de elongație a coloanei (Kernig, Brudzinski) au lipsit în majoritatea cazurilor (peste 50%) – lucru pe care, după experiența noastră, nu l-am întâlnit la fel de frecvent.

Este adevărat că și la vârstele acestea pot fi întâlnite cazuri fruste, cu manifestări doar de boală acută febrilă și – uneori, aspect de meningism și chiar cu LCR de aspect clinic normal, dar cu izolarea virusului din LCR, cu o frecvență ce se impune atenției majorității autorilor.

Evoluția poate fi uneori bifazică, după modelul celei descrise la poliomielită, cu o scurtă remisiune a febrei după primele 3-4 zile de boală clinică și instalarea sindromului meningean abia la reinstalarea febrei.

Într-o proporție de 5–10% dintre cazuri pot exista complicații (convulsii febrile, sindrom encefalitic moderat – cu somnolență, deliruri și, mai rar, comă).

Evoluția nu are nimic particular față de alte meningite virale, în măsură să sugereze un diagnostic etiologic.

Diagnosticul pozitiv

Se sprijină în special pe laborator.

Hematologic se găsesc, de obicei, leucopenie cu neutropenie, iar sindromul inflamator biologic este absent sau discret.

LCR este de obicei clar, mai rar opalescent, cu o reacție Pandy moderat pozitivă (proteinorahia este ușor crescută dar poate fi chiar normală) și celularitate variabilă de la *sub 10 elemente celulare la* 500–800 de elemente celulare/mmc, chiar și peste 1000 în cazuri mai rare. După cum am amintit, literatura semnalează multe cazuri de izolare a virusurilor din LCR de la pacienți cu mai puțin de 10 elemente celulare/mmc.

Celularitatea evoluează, în mod particular, de la o prezență inițială a polinuclearelor în proporție de 30-40% – în primele 2–3 zile de evoluție clinică, către o predominanță netă a celulelor mononucleare polimorfe de 95–100% în zilele următoare.

Determinările biochimice în LCR sunt în general concordante: hiperproteinorahie moderată, clorurorahie normală sau crescută, glicorahie normală – deși cam în 15 și 20% dintre cazuri au fost înregistrate valori ușor scăzute, chiar și sub 40 mg%.

Pentru diagnosticul virusologic se va recurge la izolarea virusului din LCR, cu șansele cele mai mari în prima săptămână de boală, și – uneori – și din fecale și/sau spălătură nasofaringiană.

Diagnosticul serologic nu este fezabil din cauza dificultății de a avea la dispoziție chituri necesare pentru toate serotipurile posibile.

Tratamentul

Este similar în totul cu cel descris mai devreme pentru meningita limfocitară benignă, constând în măsuri igieno-dietetice (izolare cu repaos la pat pe toată durata evoluției și dietă adaptată toleranței digestive) și terapie simptomatică – de ușurare a suferințelor acuzate (antialgice, antitermice, antiemetice, eventual sedative).

În cazurile mai zgomotoase sau cu complicații, se impune o terapie patogenică antiinflamatorie, fie cu AINS (Aspirină, Indometacin, Piroxicam etc.), fie cu preparate steroidiene parenterale (hemisuccinat de hidrocortizon, Dexamethasen etc.) sau orale (Prednison) pentru o durată de 10–14 zile – evident cu asigurarea măsurilor de prevenire a efectelor adverse amintite.

Nu există tratament etiologic.

Profilaxie

Cu excepția virusurilor poliomielitice, nu există profilaxie specifică a infecțiilor enterovirale. Măsurile obișnuite sunt nespecifice, deja discutate la capitolul respectiv.

I.3. MENINGITA URLIANĂ

Așa cum s-a precizat în capitolul ce tratează infecția urliană, meningita reprezintă una dintre determinările extrasalivare ale virusului urlian *(Paramyxovirus parotidis)*.

Meningita poate apărea ca o „complicație" a unei infecții deja manifeste clinic la nivel parotidian sau să reprezinte prima, mai rar și singura manifestare a infecției. Forma de meningită clinic manifestă survine cam în 25% dintre cazurile de infecție urliană, dar infraclinic este găsită în aproape 80% dintre acestea.

Datele etiologice, patogenice, epidemiologice au fost deja prezentate amplu la capitolul despre oreion.

Tabloul clinic nu are nimic particular față de celalalte meningite virale.

După experiența noastră, reflectată și în unele lucrări din literatura medicală, numărul celulelor prezente în LCR este de obicei mare – cel puțin 400–600 elemente/mmc, frecvent depășind 1000 sau 1500 elemente celulare/mmc.

Diagnosticul etiologic este mult ușurat de coexistența altor manifestări inflamatorii specifice, urliene (parotidite, submaxilite, pancreatită, orhite) uni – sau bilaterale, ca și de elementele epidemiologice (noțiune de focar sau contact cunoscut) și anamnestice (absența infecției în antecedente).

Confirmarea poate fi obținută prin determinările virusologice (izolarea virusului din salivă, sânge sau LCR, în primele 5–10 zile) sau, mai frecvent, serologic prin RFC, R. Hirst (hemaglutinoinhibare) sau ELISA, în condiția în care titrul anticorpilor specifici demonstrează o creștere de cel puțin 4 ori în dinamică între faza de stare și convalescență - sau își demonstrează suportul de IgM.

Tratamentul meningitei urliene necesită frecvent o terapie antiinflamatorie, cazurile apărute la adolescenți și adulți tineri beneficiind mai degrabă de corticoterapie de circa 2 săptămâni, în timp ce cazurile la copii, de obicei mai puțin zgomotoase, pot fi tratate cu antiinflamatorii nesteroidiene.

Profilaxia primară a meningitei se suprapune în totul peste cea a infecției urliene – inclusiv posibilitatea prevenirii specifice prin vaccin cu virus viu atenuat (tulpina cea mai frecvent folosită – Jeryl–Lynn).

Profilaxia secundară a meningitei la pacienți cu alte manifestări ale infecției urliene deja manifeste este, însă, mai degrabă iluzorie. După unii autori, nerespectarea repaosului și expunerea la eforturi fizice ar crește riscurile unor noi afectări, inclusiv cea meningeană; observația poate fi reală, dar reciproca este îndoielnică. Nu s-a verificat nici eficiența unor terapii imune la pacienții cu oreion (literatura semnalează unele succese privind scăderea incidenței orhitei urliene printr-o administrare precoce de imunoglobulină specifică sau de interferon alpha 2 B, de la primele zile de parotidită, dar nu există date similare privind meningitele urliene.

I.4. MENINGOENCEFALITA CU VIRUSUL WEST–NILE

În vara și toamna anului 1996 (mai precis între lunile iulie-octombrie), în regiunea de sud a țării a evoluat o epidemie de meningoencefalită virală ce a înregistrat un număr de peste 400 de cazuri clinice (dintre care au fost confirmate serologic ulterior doar în jur de 270). Epidemia a cuprins un teritoriu destul de larg, în 12 județe, cu un maxim de morbiditate în municipiul București și vecinătățile sale.

Această epidemie s-a impus atenției printr-o serie de particularități.

Etiologie

A fost demonstrat fără dubiu (prin izolarea virusului și identificarea lui ulterioară, ca și prin dinamica anticorpilor specifici la bolnavi) că această epidemie a fost determinată de un *flavivirus transmis prin înțepătură de țânțar* – și anume *virusul West–Nile*. Nu s-a putut preciza implicarea specifică a vreunuia dintre cele peste 6 specii de țânțari existenți în această zonă.

Virusul nu este nou pe teritoriul țării noastre, unele sondaje serologice făcute anterior evidențiind anticorpi specifici la circa 16% din populația adultă.

Particular a fost însă neurotropismul virusului demonstrat cu această ocazie (semnalat în literatură dar considerat ca excepție).

O epidemie asemănătoare mai fusese semnalată cu circa 15 ani în urmă pe continentul american, dar fără a se fi putut face investigații mai ample. Din câte se cunoaște despre acest virus, foarte răspândit de altfel, în tabloul clinic „normal" al acestei infecții pe primul plan se semnalează bolile febrile discrete sau ușoare și, uneori, hepatite ușoare. Astfel de cazuri au lipsit în actuala epidemie de la noi.

Din punct de vedere **epidemiologic,** s-a remarcat în mod particular:

1. apariția în sezonul cald – ceea ce a orientat primele cercetări aproape exclusiv în direcția unui enterovirus (eforturile conjugate ale clinicienilor și virusologilor derulându-se în această direcție timp de aproape 2 luni). Nu se încadra în acest concept etiologic:

– absența cazurilor la copii (în mod obișnuit aceștia fiind primii afectați în epidemiile cu enterovirusuri). În explicarea acestei anomalii s-a emis însă ipoteza unei posibile protecții încrucișate a copiilor prin vaccinarea antipoliomielitică;

– delimitarea zonală în teritoriul de sud al Câmpiei Române (caracter epidemiologic propriu îmbolnăvirilor prin vectori);

2. fără o explicație satisfăcătoare nici până astăzi, *boala a afectat aproape exclusiv populația adultă și vârstnică (cazurile la tineri sau copii fiind extrem de rare);*

3. majoritatea bolnavilor aparțineau unei categorii socio-economice mai puțin favorizate, trăind în condiții materiale precare – locuință fără condiții sanitare civilizate („la curte" cu WC improvizat tip latrină, alimentație cu apă de puț etc.);

4. studiile serologice ulterioare au demonstrat *existența infecției și în afara simptomatologiei meningoencefalitice, de la forme de infecție inaparentă la forme de boli febrile nediferențiate.* Conform unui model matematic de apreciere statistică, aceasta a permis aprecierea că infecția a cuprins în total un număr de peste 98.000 de persoane, cu o medie de 330 de cazuri inaparente la 1 caz clinic confirmat;

5. dinamica anticorpilor protectori la foștii bolnavi a arătat *o tendință regresivă rapidă,* fapt ce a condus la aprecierea că protecția imună a populației după infecția naturală este de scurtă durată, cu risc de reaprindere a epidemiei în anii următori.

6. rezervorul natural sunt păsările (migratoare peridomestice – nu s-a putut preciza), dar virusul pare a fi transmisibil transplacentar la larvele de țânțar, gata să readucă infecția în actualitate în sezonul cald din anul următor.

Particularitățile clinico-evolutive:

1. În primul rând a fost semnalată *severitatea evoluției* unora dintre aceste cazuri, *cu componentă encefalitică importantă* – rapid comatoase (aproape sugestive pentru etiologii bacteriene) și cu evo-luție letală în peste 18% dintre cazurile confirmate (pe întregul lot raportat în jur de doar 10%). Cazurile letale nu au putut fi influențate de terapia patogenică forte, chiar intensivă și de la primele ore de spi-talizare.

2. La necropsia cazurilor decedate frapează sărăcia elementelor inflamatorii macroscopice în substanța cerebrală (poate ca efect al terapiei antiinflamatorii susținute), leziunile fiind aproape exclusiv vasculare și edematoase, aproape toate cazurile decedând prin angajarea hipocampică și a amigdalelor cerebeloase datorită edemului marcat. Leziunile au fost maxime în segmentele trunchiului cerebral.

Examinarea microscopică a atras atenția asupra infiltratelor monocitare ca adevărate manșoane perivasculare în leptomeninge, în septurile piale, în substanța cenușie periferică, în substanța albă, nucleii bulbopontini și cortexul cerebelos, cu un maxim lezional în planșeul ventricolului IV.

3. La un număr mare de bolnavi au existat elemente clinice de afectare și a altor organe sau parenchime:

– în aproape 20% dintre cazuri s-a înregistrat un tablou clinic și radiologic de bronhopneumonie, obligând și la un tratament antibiotic concomitent;

– la un număr de cazuri (apreciat între 5 și 10%) s-a remarcat radiologic lărgirea neobișnuită a mediastinului superior, sugerând o hipertrofie timică;

– afectarea cardiovasculară a fost înregistrată la peste 40% dintre cazuri, dar fără a putea fi corelată cu infecția, fiind mai degrabă un stigmat al vârstei bolnavilor.

4. Cazurile care au evoluat către remisiune și vindecare nu au în-registrat complicații sau sechele, vindecarea fiind totală.

Tratamentul

Nu se poate spune că aceste cazuri au beneficiat, mai mult decât în alte situații similare, de un tratament particular de intens, deși au fost folosite uneori doze mari sau foarte mari de corticosteroizi cu foarte bună penetrație hematoencefalică (dexamethazonă mai ales). La fel, antibioticele nu par să fi ameliorat rata de supraviețuire în cazurile severe, deși motivația acestei terapii se sprijinea pe tabloul amintit de bronhopneumonie.

Profilaxia recomandată pentru sezonul cald al anului următor a constat în dezinsectizarea energică a localităților expuse acestui risc. Deși măsurile luate au fost episodice sau restrânse în arii izolate, în anul următor (1997) nu au fost confirmate în municipiul București decât 2 cazuri de infecție recentă cu virusul West-Nile, dar nici un caz de meningoencefalită severă, prin care se impusese de la început atenției în anul precedent.

II ALTE MENINGITE CU LICHID CLAR

II.1. MENINGITA CU BORELIA BURGDORFERI

Boreliozele sunt transmise tot prin vectori (căpușe din genul Ixodes), agentul patogen fiind o spirochetă *(Borrelia Burgdorferi).* Boala este mai bine cunoscută sub denumirea de „Boala Lyme" (după numele orașului unde au fost descrise primele cazuri – Old Lyme din Connecticut, SUA).

Etiologie

O spirochetă – *Borrelia Burgdorferi.*

Epidemiologie

Boala este recunoscută și în Europa și în Australia, dar cea mai mare răspândire o are pe continentul nord-american. Este posibilă o subdiagnosticare a bolii, răspândirea reală să fie mai largă și incidența mai mare decât este curent raportată.

Rezervorul natural de infecție pare a fi în principal șoarecele și căprioara, la care se pot adăuga și alte animale și păsări.

Căpușa se hrănește de 3 ori în viață, o dată pentru fiecare stadiu de dezvoltare al său: larva în perioada de toamnă târzie, nimfa în primăvara și vara timpurie a anului următor, iar adultul în sfârșitul de toamnă. Larvele și nimfele se hrănesc preferențial cu sângele rozătoarelor, anumite specii locale de șoareci care fac infecție cronică cu spiro-chetemie persistentă.

Căpușa poate transmite boala în oricare dintre stadiile sale de dezvoltare, mai puțin ca adult – din cauza dimensiunilor mari care o fac ușor de observat și îndepărtat de către om, înainte de a apuca să infecteze (se pare că pentru a realiza infecția, căpușa necesită un prânz prelungit, de 36-48 ore!). Înțepăturile sunt nedureroase și pot trece neobservate, dimensiunile căpușei fiind de maxim câțiva mm.

Tabloul clinic al bolii se remarcă prin varietatea manifestărilor, având o evoluție stadială.

Primele manifestări sunt în principal cutanate, pacientul având placarde de tip alergic migratorii, ce au primit și denumirea generică de „larva migrans". Este stadiul de infecție localizată.

Stadiul al doilea, după mai multe zile sau săptămâni (sau luni), prezintă fenomene de afectare nervoasă, convulsivantă sau meningitică și corespunde perioadei timpurii de diseminare a infecției limfatice sau hematogene. Pacienții pot avea și semne cutanate (rare,

reziduale), dar mai ales semne de boală generală, cu cefalee, curbatură (descrise și ca mioartralgii fugace) și mai ales dureri perivertebrale și în ceafă, astenie și fatigabilitate. În câteva zile durerile se pot remite, cu persistența însă a astheniei.

Febra pare să nu fie obligatorie.

În urma dispersiei hematogene, *Borrelia* se cantonează visceral (inimă – cu semne de miocardită, meninge – cu forme de encefalită pură sau boală convulsivantă, dar cel mai frecvent ca meningită cu lichid clar, ochi – ca panoftalmie etc.).

Mai rar s-au descris și semne nervoase periferice (polinevrite sau nevrite izolate motorii sau senzoriale), mielită transversă etc.

Stadiul III – corespunzând infecției avansate, persistente, se manifestă în principal după luni sau ani de la debutul infecției. Majoritatea bolnavilor (peste 60%) acuză manifestări osteoarticulare:

– dureri persistente fără modificări obiective locale la nivelul articulațiilor;

– artrite patente, cu deformări evolutive, persistente sau recurente;

– sinovite cronice – care conduc la impotențe funcționale prelungite, permanente.

Restul pacienților pot exprima în continuare diverse afectări nervoase (atât centrale cât și periferice), encefalopatii cronice complexe și chiar cutanate (forma de acrodermatită atroficans cronică).

Meningita nu are elemente clinice definitorii – predomină sindromul de iritație meningee, în timp ce sindromul inflamator și de hipertensiune intracraniană sunt discrete sau chiar absente. LCR este clar, cu câteva zeci – sute de elemente celulare nucleate, proporția mononuclearelor fiind majoritară – în timp ce polinuclearele, totdeauna prezente, variază de la 10% până la chiar 40-50%; proteinorahia și glicorahia sunt frecvent normale sau discret modificate.

Diagnosticul

Se susține rareori clinic (în situația evoluției de la stadiul I manifest la stadiul meningitic în timp suficient de scurt pentru a permite o corelare etiologică).

Practic este un diagnostic de laborator, *serologic* (prin imunofluorescență, ELISA și chiar test Western blot). Persistența sau reapariția IgM specifice sugerează evoluția cronică sau recurențială, în timp ce existența IgG (ce apar după 1-2 luni, ating maximul în 6 luni de la infecție și scad treptat) poate susține ideea unei boli vechi, stabilizate în evoluție.

Serologia poate fi negativă în primele faze ale bolii la peste 50% dintre bolnavi și riscă să rămână negativă cam în 5% dintre cazuri. Mai mult, pot apărea reacții fals pozitive la bolnavi cu lues, leptospiroze, febră recurentă, infecții virale – mai ales cu enterovirusuri sau cu suferințe gingivale cronice produse de specii spirochetale.

Culturile nu reprezintă o soluție de diagnostic, fiind de obicei negative după primele zile de tratament cu antibiotice.

Tratamentul

Necesită tratament antibiotic intravenos și cu durată în jur de 2–4 săptămâni. Se recurge uzual la:

– **Penicilină G** – 16–20 milioane u/zi în 2–4 administrări, preferabil in bolus sau perfuzii scurte. La copii dozele vor fi între 250.000 și 400.000 u/kg/zi;

– **Doxicilină** (în primele 3–4 zile câte 200 mg/zi, apoi 100 mg/zi). Este contraindicată la copiii sub vârsta de 10 ani;

– **cefalosporine** (cefotaxime, ceftriaxone) – ultima în doze de 2 g/minim la adult, într-o singură administrare la 24 de ore. La copii se recomandă între 50 și 80 mg/kg corp/zi;

– **Cloramfenicol** – 3 g/zi – la copii între 50–100 mg/kg corp.

Pentru manifestările viscerale, altele decât nervoase, se administrează **Amoxicilină** în cure prelungite (1 lună, eventual cu repetare).

Profilaxia

Singurele măsuri eficiente sunt cele care previn înțepăturile de căpușe (vestimentație suficient de protectoare la nivelul membrelor inferioare, inclusiv glezne, și al brațelor), evitarea „tăvălirii" sau culcării prin iarbă, a campării libere în natură, ca și a contactului cu animale.

II.2. MENINGITA LEPTOSPIROTICĂ

Infecțiile cu leptospire apar și la om și la animale (mamifere, care constituie rezervorul natural de infecție).

Din cauza numeroaselor forme clinice posibile (boli febrile simple, boli febrile cu exantem, meningite de sine stătătoare sau forma cea mai severă – leptospiroza icterohemoragică), leptospirozele vor constitui un subiect separat de discuție.

Meningita poate apărea ca formă de boală izolată de alte manifestări clinice specifice și, de aceea, trebuie recunoscută și tratată corespunzător.

Etiologie

Leptospirele sunt microorganisme din familia Spirochetaceae, genul Leptospira; sunt microorganisme aerobe cu forme mult alungite (măsurând aproape 10 microni în lungime) și spiralate, cu capetele întoarse, mobile datorită prezenței unui ligament longitudinal în jurul căruia se rotesc (mișcare de tip înșurubare). Ele sunt foarte sensibile și rezistă puțin sau deloc prelucrărilor de fixare și colorare. Cu mare dificultate pot fi surprinse uneori în preparat proaspăt examinat pe fond negru în lumină laterală (tehnică de ultramicroscopie).

Se cultivă doar pe medii speciale cu ser de iepure și apă peptonată sau cu formule specifice (mediile Korthof sau Fletcher) sau pe ou embrionat.

Rezistența în natură este variabilă. Rezistă bine la umezeală (mai ales în ape nepoluate), la temperaturi joase (la minus 70 de grade – chiar ani de zile) și la adăpost de lumina solară, dar se distrug rapid la căldură (60 de grade), uscăciune și sub acțiunea ultravioletelor. În pământ, mediu alcalin și în urină rezistă săptămâni sau luni de zile. Clorinarea apei le distruge rapid.

Leptospirele eliberează o endotoxină de natură lipopolizaharidică, parte din structura peretelui celular, cu rol important în patogenia bolii.

Din peste 100 de leptospire existente, sunt patogene pentru specia umană doar o parte (cele aparținând speciei *Leptospira interogans*, cu 19 serogrupuri și 180 serotipuri). Leptospirele aparținând *speciei Biflexa Patock* cuprind toate serotipurile nepatogene uman (38 serogrupuri și 60 serotipuri).

Meningitele sunt determinate mai ales de *Leptospira pomona* (rezervor porcin) – boala fiind cunoscută de mai multe secole sub numele de „boala tinerilor porcari", dar și de alte *leptospire (Canicola, Hebdomadis, Gripo-tiphosa, Seijroe* etc.).

Epidemiologie

Leptospirele au răspândire pe tot globul, sursa de infecție fiind animală. Fiecare dintre serotipurile patogene are o anumită specie animală predominantă (rozătoare peridomestice și sălbatice, vulpi, câini, porci etc.). Omul se infectează în urma contactului cu animalul excretor (bolnav sau excretor permanent), cu carnea acestuia (ex. rinichii de porc) sau cu diverse obiecte, alimente sau chiar apă, contaminate cu dejectele – în special urina – infectate ale animalelor.

Și omul bolnav poate elimina leptospire urinar în perioada de stare a bolii și astfel să fie contagios.

Calea de pătrundere pare să fie exclusiv tegumentară, leptospirele penetrând la nivelul celor mai mici soluții de continuitate sau chiar prin pielea intactă.

Patogenie

Leptospirozele evoluează inițial pe model septicemic, dar în același timp autolimitant. Boala parcurge două etape, uneori separate de o scurtă remisiune de 12–24 de ore. Prima fază, septicemică, corespunde etapei de circulație a germenilor în sânge cu diseminare viscerală, a doua perioadă aparține manifestărilor specifice de organ din partea structurilor afectate (în special rinichii, în măsură mai mică ficatul și sistemul nervos central).

Tabloul clinic

În cazul particular al meningitei leptospirale, boala îmbracă un aspect clinic asemănător celor virotice.

Incubația este scurtă, între 7 și 10 zile.

Debutul este cu febră, curbatură, cefalee, stare de rău progresiv – cu aspect pseudogripal, în continuare pe primul plan situându-se febra și tabloul inflamator.

Sindromul meningean se completează treptat prin asocierea grețurilor și a vărsăturilor, în general mai puțin supărătoare.

La examenul obiectiv se constată cu ușurință iritația meningee, cu manevrele specifice pozitive, ceea ce ușurează diagnosticul.

Evoluția durează mai multe săptămâni (21–30 de zile) fără să asocieze sindrom encefalitic, treptat intrând în faza de declin și convalescență.

Diagnosticul pozitiv coroborează informațiile epidemiologice (boală de sezon cald, contact declarat cu animale sau cu carne crudă de porc – cazul celor care taie, tranșează sau pregătesc mâncarea în gospodărie, preocupări sau profesiuni care presupun scăldarea sau staționarea în ape curgătoare sau stătătoare – cazul pescarilor, al lucrătorilor la irigații, la salubritate etc.) cu datele clinico-evolutive și de laborator.

Esențiale sunt datele de laborator:

– hematologic, boala evoluează cu sindrom inflamator constant și intens exprimat, cu leucocitoză și neutrofilie, VSH accelerat, creșterea fibrinogenului și a proteinei C reactive;

– LCR este moderat hipertensiv, clar – sau opalescent – cu proteinorahie crescută moderat (Pandy moderat pozitivă, la dozări albuminele nu depășesc 100 mg%), glicorahie normală, cloruri moderat crescute – tablou similar meningitelor virale. Celularitatea se plasează în același domeniu de sute de elemente/mmc, *având particulară o proporție semnificativ mai mare de polinucleare – între 10 și 40%, care se menține mult timp.*

Restul celulelor sunt mononucleare polimorfe. Nu se vizualizează germenii, leptospirele fiind distruse în timpul prelucrării.

– *diagnosticul etiologic* este posibil prin cultivarea leptospirelor pe mediile amintite, din LCR, sânge sau urină (mai rar), dar în practică se recurge la diagnosticul serologic.

Leptospirele prezintă 2 antigene specifice. Un antigen de grup (se pare că este dat de endotoxină) fixator de complement, comun tuturor leptospirelor, și patogene și nepatogene. Orice titru la **reacția de fixare a complementului** față de un antigen de *Leptospira Biflexa Patock* (nepatogenă și ușor de manipulat în orice condiții de laborator) egal sau mai mare cu 1/16 confirmă o infecție leptospirotică actuală, fără a putea preciza specia. Serurile pozitive vor servi ulterior efectuării **reacției de aglutinare,** cu antigene specifice de tip, în măsură să identifice care dintre leoptospirele patogene este implicată.

Această reacție presupune manipularea de leptospire patogene vii, de cultură în laborator, și comportă un foarte mare risc de infecție. De aceea este rezervată laboratoarelor cu condiții de dotare foarte bună, în deplină securitate.

Pe măsura evoluției bolii, reacția de aglutinare oferă indicații tot mai exacte. La primele determinări (în primele 10 zile ale fazei de stare) sunt surprinși în circulație anticorpi pentru mai multe lepto-

spire (datorită existenței unor antigene de tip cross-reacting). Repetarea de încă 2–3 ori la interval de 10 zile demonstrează creșterea în continuare doar a anticorpilor specifici leptospirei cauzale, în timp ce anticorpii sateliți vor scădea semnificativ. Se ajunge la titruri de peste 1/4000 în convalescență, permițând un diagnostic etiologic retroactiv.

Tratamentul

Tratamentul este încă subiect de discuții.

Opinia exprimată în literatura occidentală consideră că tratamentul etiologic este inutil, deoarece momentul exprimării meningitei se suprapune pe faza de evoluție organică – deci după depășirea perioadei septicemice, când un tratament antibiotic ar fi fost cu adevărat benefic. Ca atare, un tratament antibiotic tardiv nu mai poate influența mersul bolii.

Școala românească de medicină susține cu tărie oportunitatea antibioticelor în orice moment evolutiv, chiar și în convalescență, în beneficiul profilaxiei secundare a bolii – pentru a evita complicațiile oculare (iridociclita cu leptospire), mult mai greu de tratat și soldate obișnuit cu pierderea vederii.

Leptospirele sunt sensibile la betalactamine, macrolide, streptomicină, tetracicline și sulfamide. Luând în considerare criteriile de penetrabilitate prin bariera hematoencefalică, se recomandă fie Penicilină G în doze mari – în jurul a 100.000 u/kg corp pentru a penetra în titru eficient, fie Ampicilină – cu o penetrație superioară, în doze de 100 mg/kg corp – pentru o durată de 7–10 zile.

Tratamentul etiologic va fi asociat celorlalte măsuri terapeutice prezentate la meningitele virale – antiinflamatoare, depletive (dacă este cazul), tratament simptomatic și igieno-dietetic.

Profilaxia va fi prezentată detaliat la capitolul leptospiroze.

II.3. MENINGITELE FUNGICE

Etiologic, pot fi implicate mai multe specii *(Candida albicans* și alte specii, *Criptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Blastomices, Coccidioides immitis* etc.), toate având în comun faptul caracteristic că *survin pe teren cu imunodepresie profundă prin asocierea unor diverse boli debilizante* (neoplazii diverse, limfoame și alte afecțiuni de sistem limfatic, SIDA și alte cauze majore).

Patogenic – elementul esențial este depresia imună, fungii fiind prin excelență germeni condiționat patogeni. În condiția lipsei de apărare din partea organismului, fungii capătă veleități invazive, trecând de la colonizarea de suprafață cutaneomucoasă la forme sistemice. Una dintre cele mai redutabile va fi meningita.

Deficitul de apărare poate fi și local (cazul unor elemente prostetice implantate în urma unor operații reconstitutive – meningocel, spina bifida sau valve de corecție a unei hidrocefalii interne), infecția

dezvoltându-se fie consecutiv unei fungemii nesemnificative, întâmplătoare, fie prin propagare de la o poartă de intrare de vecinătate, de obicei otomastoidiană.

Leziunile cerebrale sunt localizate mai ales bazal, sunt bogat fibrinoase și cu leziuni vasculare și necrotice de însoțire, cu risc de evoluție spre sinechii, cloazonări, formare de pungi, obturări ale găurilor de comunicare etc.

Epidemiologie

Fungii sunt omniprezenți în mediu; distribuția cazurilor nu reflectă incidența surselor de infecție, ci este tributară prezenței condițiilor de imunodepresie, suprapunându-se astfel distribuției pe glob a bolilor debilizante amintite.

Calea de transmitere este de obicei respiratorie, prima etapă fiind colonizarea mucoaselor respiratorii, mai rar digestivă sau genitală. De aici vor invada în timp restul organismului, fie din aproape în aproape – de exemplu coborând până în parenchimul pulmonar și abia ulterior în sânge, fie direct în sânge de la nivelul leziunilor submucoase.

Tabloul clinic

Reflectă, în principal, aceeași incapacitate de apărare a gazdei, având un mod de evoluție cronică și – de multe ori – mai puțin zgomotoasă.

Debutul este de multe ori neobservat de bolnav, manifestările apărând progresiv și insidios peste manifestările proprii bolii de bază. Sindromul meningean este prezent dar nu intens, sindromul encefalitic poate lipsi o foarte lungă perioadă, iar când apare este semn evolutiv de mare gravitate, în tabloul clinic putând predomina sindromul de hipertensiune intracraniană și sindromul neurologic de însoțire (afectări de nervi cranieni, convulsii, paralizii etc.).

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe examenul LCR. La puncție, lichidul este normotensiv, uneori hiper sau hipotensiv, clar și cu modificări semnificative: proteinorahie crescută, uneori foarte mult, la peste 300 mg% și cu reacția Pandy intens pozitivă, glicorahie normală sau moderat scăzută, celularitate moderată (de la câteva zeci la circa 400–600 elemente nucleate /mmc., aproape exclusiv mononucleare polimorfe. Celulele polinucleare pot fi prezente în procent variabil de 5–10%.

Frotiurile colorate Giemsa prelungit sau examenul direct al LCR în amestec cu tuș de China poate pune în evidență fungii prezenți în număr mare. Identificarea acestora este uneori posibilă pe criteriile morfologice microscopice, dar de obicei se recurge la cultivarea acestora pe medii specifice (Sabouraud).

Diagnosticul diferențial, în special cu tumorile cerebrale sau alte cauze de hipertensiune intracerebrală, poate beneficia de examinarea

computer-tomografică sau în rezonanță magnetică nucleară, dar în general numai examinarea corectă a LCR definitivează diagnosticul. Mai dificilă este diferențierea de meningitele tuberculoase – cu atât mai mult cu cât și acestea pot apărea pe teren imunodeprimat.

Tratamentul

Este dificil din mai multe motive:

– preparatele antifungice resorbabile recomandate în tratamentul micozelor sistemice nu penetrează în aceeași măsură și spațiul subarachnoidian. De exemplu, Amfotericina B, care de multe ori a fost administrată și direct intratecal;

– sensibilitatea este în general redusă, ceea ce obligă la terapii de lungă durată, cu risc sporit de efecte adverse și de toleranță proastă;

– lipsa de reactivitate imună din partea organismului debilitat face ca leziunile specifice să fie greu de sterilizat, fapt ce explică atât necesitatea tratamentelor prelungite, cât și riscul de recidive sau recăderi după întreruperea administrării.

Practic se va recurge la asocieri de preparate de uz sistemic în administrare prelungită de minim 6 săptămâni sau în cure intermitente pe toată durata evoluției bolii debilizante:

– **Amfotericină** în doze progresive în perfuzie lentă i.v., 0,3 mg/kg/zi completată de obicei cu administrare intratecală cu doze inițial foarte mici (0,1 mg o dată) crescând lent progresiv până la maxim 1,5 mg o dată (doza totală admisă este de 15 mg). Este greu tolerată, administrarea intrarahidiană putând da leziuni iritative de tip arahnoidite, convulsii sau pareze;

– **Flucitozină** 150 mg/zi oral (sau i.v., dar separat de Amfotericină);

– **Diflucan** (Fluconazol) 200–400 mg/zi.

Tratamentului etiologic i se asociază obligatoriu măsurile de tratament antiinflamator, depletiv, de susținere a capacității de apărare etc.

III. MENINGITELE PURULENTE

III.1. MENINGOENCEFALITA MENINGOCOCICĂ (MENINGITA CEREBROSPINALĂ)

Definiție

Meningita cerebrospinală este o boală infecțioasă și contagioasă acută produsă de *Neisseria meningitidis* și caracterizată printr-o evoluție severă, de obicei letală în absența tratamentului antibiotic corespunzător, și cu risc de sechele importante. Meningita reprezintă doar una dintre formele clinice ale infecției cu acest germen (vezi și **tabelul nr. 39**).

Etiologie

Neisseria meningitidis este un coc aerob, imobil, nesporulat, de 0,5–0,8 microni, Gram negativ, identificat încă din secolul trecut (1887, Weichselbaum), ce se dispune caracteristic *in diplo* în culturi

și *in vivo* în produsele biologice datorită unor afinități de membrană (aspectul este caracteristic, sugerând așezarea „boabelor de cafea" alăturate prin fața plană).

Morfologic nu se diferențiază de celelalte neisserii (**tabelul nr. 38**), astfel că pentru identificare se recurge la caracterele culturale, biochimice și serologice.

Se cultivă pe medii îmbogățite cu materiale organice (sânge, ascită, ser) la 37 de grade și microaerofilie sau aerobioză; este foarte sensibil la frig, astfel încât transportul produselor până în laborator pentru însămânțare trebuie să fie la temperatura de 30–35 de grade.

Există mai multe variante antigenice ale polizaharidelor capsulare, ceea ce a impus clasificarea în 13 serogrupuri și 20 de serotipuri. Cel mai frecvent implicate în patologia umană sunt tipurile A, B, C, D, L, X, Y, Z, 29E și W135.

Tabelul nr. 38 – Membrii familiei Neisseriaceae (după Boslego J.W și Tramont E.C.)

Izolați de la om (*)		Alte neisserii
Neisseria-	*gonorrhoeae,* * și subsp. *kochii**	*Acinetobacter calcoaceticus*
	*meningitidis**	Acinetobacter wolffi
	*subflava** (și *flava** și *perflava**)	*Kingella kingae*
	*flavescens**	*Kingella indologenes*
	caviae	*Kingella denitrificans*
	*mucosa**	*Moraxella lacunata*
	canis	*Moraxella bovis*
	*cinerea**	*Moraxella liquefaciens*
	cuniculi	*Moraxella nonliquenfaciens*
	denitrificans	*Moraxella phenylpiruvica*
	elongata	*Moraxella osloensis*
	*lactamica**	*Moraxella „uretralis"*
	sicca	*Moraxella* atlantae
	ovis	*Branhamella catarrhalis**
	polysaccharea	(subgen de *Moraxella*)

Nu toate serotipurile au aceeași capacitate antigenică, fapt de mare importanță în realizarea vaccinurilor (de exemplu tipul B nu este imunogen). Pentru diagnosticul imunologic (atât în produsele biologice – prin contraimunoelectroforeză sau alte tehnici asemănătoare cât și pentru germeni izolați în culturi) sunt necesare antiseruri specifice pentru toate tipurile și grupurile antigenice.

Sensibilitatea la antibiotice este bună sau foarte bună față de betalactamine – peniciline și cefalosporine, sulfamide (inclusiv Cotrimoxazol), rifamicine, fluorochinolone, Cloramfenicol și chiar la tetracicline. În ultimul timp au apărut unele semnale despre tulpini rezistente la penicilină (până la 15–20% dintre tulpinile izolate în Spania – de exemplu).

Tabelul nr. 39 – Forme clinice ale infecției meningococice

Portaj cronic asimptomatic
Infecții inaparente – cu dobândirea imunității specifice
Infecții aparente
1. Anginā eritematoasă
2. Bacteriemie fără septicemie (sursă a manifestărilor metastatice ulterioare)
3. Septicemie (meningococemie) – de multe ori asociată cu șoc și/sau coagulare diseminată intravasculară (sdr. Waterhouse–Friederichsen).
4. Meningită (cu sau fără tablou de meningococemie)
5. Meningoencefalită
6. Sindrom de con medular
7. Afectări de nervi cranieni (în special perechile VI, VII, VIII)
8. Miocardită (de obicei în tabloul septicemic, pare a fi toxică sau imunologică)
9. Pericardită (toxică, imunologică)
10. Artrită reactivă (imunologică)
11. Pneumonie (frecvent cu localizare polilobară inferioară dreaptă)
12. Uretrită (posibil după sex orogenital)
13. Meningococemie cronică (cu febră, exantem și artrită persistente)
14. Sindromul artrită-dermatită acută

Epidemiologie

Se apreciază că infecția are o răspândire pe tot globul, cu unele diferențe geografice semnificative privind incidența bolii sau serotipurile circulante (de exemplu este celebră „centura meningitică" din zona subsahariană din Africa centrală). Boala apare în cazuri sporadice sau mici focare epidemice în colectivități de copii, rar epidemic (în Africa).

Sursa de infecție este omul bolnav acut, dar și purtătorii sănătoși, faringieni, de germeni (a căror importanță epidemiologică este cu mult mai mare, fiind de obicei necunoscuți).

Perioada de contagiune începe din ultimele ore–zile ale incubației și durează cât toată evoluția bolii, cu risc de portaj (de convalescență sau persistent) în absența tratamentului etiologic corect.

Calea de transmisie este aerogenă, în special prin picături de salivă, cu infecție prin contact direct (dată fiind rezistența slabă în mediu).

Receptivitatea este generală.

Patogenie

Meningita este secundară însămânțării leptomeningelor fie embolic, în cursul unor bacteriemii sau meningococemii (cel mai frecvent), fie prin propagare limfatică sau de-a lungul tecilor nervilor olfactivi prin lama cribriformă etmoidală de la o infecție nasofaringiană (de obicei asimptomatică) **(Fig. nr. 35).**

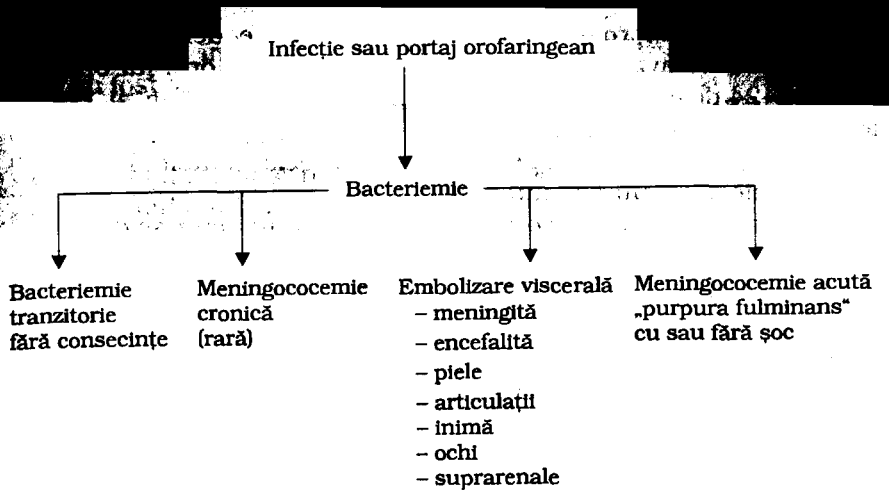


Fig. nr. 35 – Schema patogeniei infecției meningococice

Infecția este deseori favorizată de:
– elemente de patogenitate ale germenului;
– factori de adeziune și colonizare a mucoasei și leptomeningelor;
– endotoxina – la originea fenomenelor de șoc;
– unele proteaze care anulează IgA secretor de la nivelul mucoasei respiratorii;
– elemente de deficit imun din partea gazdei:
– deficitul de complement (C.3, C.6 și mai ales C.8);
– vârsta – foarte mică (între 0,6 și 4 ani) și foarte avansată;
– infecții virale asociate care favorizează grefa mucoasă și scad capacitatea de apărare la infecții;
– traumatisme etc.

Tabloul clinic

Meningita meningococică este considerată prototip al meningitelor bacteriene cu LCR purulent, pe de o parte fiind prima identificată clinic și etiologic (pentru care a primit numele generic de meningită cerebrospinală) și pe de altă parte prin frecvența mare cu care se întâlnește, **mai ales la copii și adolescenți.**

Incubația este scurtă – între 2–7 zile, deseori neputând fi apreciată (prin necunoașterea momentului contactului infectant).

Debutează de obicei brusc și rapid progresiv, cu fenomene inflamatorii (febră, eventual frisoane, alterarea rapidă a stării generale, cu cefalee, curbatură, stare de rău) și cu asocierea rapidă a semnelor sugestive de sindrom de hipertensiune intracraniană (cefalee, fotofobie, greață, vomă) și de iritație meningee (rahialgii, poziții sugestive de protecție). Foarte repede, în circa 12–24 de ore de la debut, apar semne de afectare encefalitică – cu neliniște, stare de agitație psihomotorie,

dezorientare temporo–spațială, tulburări mnezice, delir, cu evoluție rapidă spre agravare (evoluția spre comă fiind de ordinul orelor – circa 12–24 de ore). Pot apărea convulsii, țipăt encefalitic, și, tardiv, afectări de nervi cranieni.

Pe parcursul perioadei de stare se pot asocia în tabloul clinic:

– manifestări cutaneomucoase:

– herpes simplex periorificial sau la distanță, cu risc de keratită herpetică;

– **exantem embolic de meningococemie.** Aspectul este variabil în timp.

Inițial (uneori de la debut, alteori după instalarea fenomenelor neuropsihice) apar pete mici, distante, eritematoase, depresibile pentru 6–12 ore, apoi peteșiale. Tabloul se amplifică – acestea se pot înmulți sau se pot extinde în suprafață până la formarea de plăci mari infarctiforme, cu aspect caracteristic „în cocardă" (având central o zonă ca de escară neagră de infarct necrotic, cu o margine purpurie de tromboză vasculară și o bordură de hiperemie intensă). Plăcile au contur neregulat, „geografic", iar pe teritoriul infarctizat se pot forma bule. Exantemul este cunoscut și sub denumirea de **„purpură fulminans"** din cauza evoluției rapide. Mecanismul este mixt: trombotic vascular și embolic, de la nivelul acestor plăci putându-se cultiva meningococi.

– manifestări cardiocirculatorii cu evoluție rapidă spre șoc (în 8–12–24 de ore), tablou de MSOF (Multiple Organ and System Failure) și sfârșit rapid letal chiar în condiții de terapie intensivă, dacă intervenția este tardivă (**Sindromul Waterhouse–Friederichsen**).

Patogenia sindromului este încă subiect de discuție. Primele explicații au pornit de la aspectul necroptic de liză a capsulelor suprarenale și s-a considerat că sindromul este consecința emboliilor bacteriene suprarenale cu liză secundară a acestora și instalarea unei insuficiențe supraacute corticosuprarenale. După constatarea că dispariția capsulelor este un proces postmortem de autoliză, s-au căutat alte explicații.

În prezent sunt acceptate două ipoteze, ambele verificate în anumite cazuri (este posibil să nu se excludă, ci chiar să se completeze la același bolnav):

– ipoteza unui sindrom de coagulare diseminată intravasculară în cursul unui șoc de tip endotoxinic pur – ca atare s-a recomandat heparinizarea intensă a pacienților încă de la primele semne, pentru a împiedica evoluția spre CID;

– ipoteza blocării sistemului monocitar cu endotoxină în cursul unui sindrom Sanarelli – Schwartzmann generalizat. Conform acestei ipoteze, evoluția poate fi blocată prin administrarea de la început a unor doze foarte mari, imun-supresoare de corticosteroizi.

După cum este arătat și în **tabelul nr. 39,** septicemia meningococică – cu sau fără sindrom Waterhouse–Friederichsen – poate evolua de

sine stătător, în absența aparentă a oricărei afectări meningiene (dar au fost situații în care din LCR cu aspect macro- și microscopic precum și biochimic normale s-au cultivat meningococi);

– manifestări articulare tardive (artrite reactive) – de obicei în convalescență, chiar și în cazurile tratate corect și precoce cu antibiotice (mecanismul fiind imunologic).

Evoluția

În absența unui tratament etiologic energic evoluția este de obicei letală.

Foarte rar evoluția poate fi spre remisiune spotană după 3–4 săptămâni, cu vindecare, dar cu prețul unor sechele neuropsihice deosebit de grave.

În cazurile corect tratate evoluția este rapid bună; remisiunea febrei și a stării generale preced de obicei ieșirea din comă, urmată de atenuarea sindromului de iritație meningee și de hipertensiune intracraniană. În 24–48 de ore este posibilă revenirea la o stare de sănătate aparentă. Ultimul în ordinea evoluției spre vindecare este LCR, acesta constituind astfel cel mai valoros criteriu de apreciere a vindecării.

Cu tot tratamentul, letalitatea se menține între 1–5%, cea mai mare fiind în cazurile cu sindrom Waterhouse–Friederischsen (30–50%).

Forme clinice

Forma cea mai frecventă este meningita sau meningoencefalita acută simplă (în circa 60% dintre cazuri). Alte 20–30% dintre cazuri evoluează cu tablou clinic de meningococemie (cu exantem necrotic manifest) și doar 3–5% dintre cazurile de la copii pot realiza și tabloul de sindrom Waterhouse–Friederichsen.

Relativ rar există și cazuri fruste (1–5%) cu manifestări clinice moderate, la care diagnosticul, pe date de laborator, poate constitui o surpriză etiologică.

Diagnosticul pozitiv cumulează datele:

– epidemiologice (contact – mai ales în colectivități închise – cu cazuri similare sau epidemie cunoscută);

– clinice – atât pentru conturarea diagnosticului de boală clinică (prezența sindroamelor inflamator, de hipertensiune intracraniană, de iritație meningee și encefalitic), cât mai ales pentru orientarea etiologică – în cazul asocierii exantemului necrotic – embolic, a herpesului și – mai ales – a instalării fulminante a stării de șoc.

– **de laborator,** care sunt indispensabile. În ordinea urgenței și a valorii diagnostice, pe primul plan se plasează examinarea LCR.

LCR este tulbure sau franc purulent, cu aspect de zeamă de varză, cu tentă gălbui–verzuie dar, mai rar, poate fi doar opalescent sau clar. Este hiper– sau normotensiv, cu reacția Pandy intens pozitivă, corespunzând unei albuminorahii de peste 300–500 mg%, și *în sediment are mii sau zeci de mii de elemente celulare, cu predominanța de 95–100% a neutrofilelor* (majoritatea sunt morfologic

intacte, dar pe măsura avansării evoluției în proporție tot mai mare apar alterate, ca „umbre nucleare". Biochimic, pe lângă hiperproteinorahia amintită se găsește **glicorahie mult scăzută** (prin consum de către flora bacteriană aerobă), clorurorahie scăzută, și un pH coborât la valori acide – prin acumularea de acizi piruvic și lactic.

Sedimentul obținut prin centrifugarea LCR permite vizualizarea germenilor în circa 60% dintre cazurile clinic manifeste. Aceștia apar caracteristic ca **diplococi Gram negativi cu aspect de boabe de cafea față în față, situați și intra și extracelular.** *Morfologia caracteristică se poate modifica în cazurile care au primit deja un tratament cu Penicilină G – germenii având dimensiuni sporite și uneori ridicând dificultăți în diagnostic.*

Aspectul de neisserie, coroborat cu datele clinice, permite de cele mai multe ori diagnosticul de meningococ, dar confirmarea trebuie obținută prin culturi (urmate de serotipare) sau prin teste imune – CIE, coaglutinarea cu stafilococ sau latex – aglutinarea LCR cu antiseruri specifice pentru cât mai multe serotipuri de meningococ.

Culturile se fac direct de pe acul de puncție, în tuburi de cultură speciale, încălzite în prealabil la temperatura camerei și incubate rapid la termostat la 37 de grade. În alte servicii culturile se execută în laborator, după ce primele examinări ridică suspiciunea de meningită bacteriană – direct din LCR sau din sedimentul obținut după centrifugare, toate manoperele executându-se în condiții sterile;

– laboratorul hematologic confirmă existența sindromului inflamator (VSH mult crescută, leucocitoză importantă cu neutrofilie) la care se pot adăuga uneori hiperglicemie tranzitorie, hiperazotemie, acidoză metabolică sau mixtă etc.

– alte determinări de mare utilitate sunt:

– hemocultura (imediat ce se internează pacientul, înainte de începerea tratamentului);

– cercetarea în sânge a prezenței antigenelor specifice – prin CIE, coaglutinare cu stafilococ sau Latex–aglutinarea cu antiseruri specifice;

– cultivarea din exsudatul nasofaringian – mai ales de la persoanele adulte, dar și de la copiii din anturajul bolnavului, în direcția depistării sursei de infecție.

Diagnosticul diferențial are în vedere:

– **eliminarea situațiilor de hipertensiune intracraniană de alte cauze (prin absența febrei);**

– eliminarea situațiilor de meningism în cursul diverselor boli acute febrile (evoluează cu tahicardie concordantă, LCR va fi normal);

– evitarea confuziei cu *alte septicemii cu CID* (stafilococice, cu bacili Gram negativi etc.) – de obicei prin reconstituirea unei porți de intrare sugestive, existența altor focare metastatice și cu ajutorul laboratorului;

– eliminarea stărilor de comă febrilă de alte etiologii (prin absența sindromului meningean): posttraumatice, endogene, prin intoxicații diverse etc.;

– diagnosticul diferențial cu *encefalitele* secundare (de obicei consecutive unor boli febrile cu exantem sau altor infecții sau vaccinări, cunoscute în antecedentele imediate ale pacientului); sindromul meningean lipsește sau este discret. Encefalitele primare pot fi eliminate din discuție prin absența sindromului meningean, pe primul plan situându-se alterările senzoriului, tulburările neurologice, țipătul encefalitic etc.

– alte meningite:

• meningitele virale se elimină ușor prin invazia mai lungă (3–7 zile) și păstrarea unei stări generale mai puțin afectate, fără sindrom encefalitic. Examinarea LCR definitivează diagnosticul prin citologie (predomină mononuclearele polimorfe) – și biochimia caracteristică (hiperalbuminorahie moderată, glicorahie normală);

• meningitele fungice – pot fi recunoscute prin terenul cu mare depresie imună – de obicei cunoscut, și prin examinarea microscopică a LCR care poate evidenția fungii pe preparatul umed cu tuș de China sau pe sedimentul colorat cu Giemsa prelungit. Biochimic, alterările lipsesc în LCR sau sunt discrete;

• alte meningite bacteriene purulente – cu ajutorul examenului LCR și a culturilor din LCR sau/și din sânge sau alte locuri (porți de intrare sau metastaze septice);

• meningita tuberculoasă – se diferențiază prin evoluția mult mai lungă în invazie (săptămâni), tabloul caracteristic al LCR (prezentat mai departe), asocierea precoce a unor tulburări neurologice (afectări de nervi cranieni, glob vezical etc.) și prin existența, de obicei, a unor leziuni specifice vizibile la Rx pulmonară.

Complicații

Cazurile netratate la timp sau tratate insuficient/incorect pot să se vindece, dar cu riscul unor sechele:

– retard psiho–intelectual (cu atât mai redutabil cu cât vârsta pacientului a fost mai mică);

– afectări de nervi cranieni – mai ales senzoriali – cu cecitate sau surditate ireversibile;

– formarea de focare epileptogene – cu dezvoltarea unei epilepsii secundare;

– mai rar – hidrocefalie internă prin sinechii, cloazonări și obturări cicatriciale ale găurilor de comunicare interventriculare;

– persistența unor focare nesterilizate și apariția de recidive, uneori la distanțe de ani de zile (meningite meningococice recidivante – semnalate cu mult mai rar decât cele pneumococice).

În afara acestora, pe parcursul evoluției au fost descrise și unele complicații reversibile:

– toxice (nefrită, miocardită, pericardită, hepatită);

– septice (tromboze septice ale sinusurilor longitudinale ale durei, abcese cerebrale de vecinătate, teci inflamatorii perineurale cu afectarea reversibilă a unor nervi cranieni, labirintită etc.);

– alergice (artrite reactive, pneumonii, pericardite, encefalite);
– medicamentoase (erupții alergice sau reacții febrile sau anafilactoide la antibiotice sau antiinflamatorii).

Tratamentul

În primul rând, meningita meningococică *este boală de internare și tratament obligatoriu, cu declarare nominală (din grupa A de boli transmisibile).* Internarea se va decide cât mai devreme, nu se va aștepta evoluția spre agravare.

Tratamentul trebuie să înceapă imediat – sau cât mai devreme după ce s-a pus diagnosticul – și să cumuleze toate tipurile de măsuri (etiologice, patogenice, simptomatice și igieno-dietetice). Practic se vor asigura condiții de izolare în condiții ambientale de repaos la pat, temperatură și umiditate care să elimine riscurile unor complicații.

În ordinea urgenței, **se va începe cât mai repede tratamentul etiologic.** Luând în considerare sensibilitatea tulpinilor izolate la noi în țară, *se recomandă monoterapia parenterală cu* ***Penicilină G.***

Administrarea se va face inițial i.v. in bolus și nu în perfuzie (având în vedere faptul că penetrația în LCR este direct proporțională cu concentrația maximă serică a antibioticului) în doze de 8–12 milioane u/zi – la adult, respectiv 100.000 u/kg corp/zi la copil, fracționat în 4 (6) administrări zilnice; în zilele următoare se poate trece la administrarea alternativă i.v. și i.m. sau numai i.m. tot de 4 ori/zi, pentru o durată totală de 7(10), zile în funcție de evoluția clinică și a LCR. (În cazurile cu complicații sau cu un sindrom encefalitic mai persistent se recomandă o terapie prelungită peste 7 zile). *Atenție: Nu se vor diminua dozele zilnice* (deși din a doua sau a treia zi remisiunea clinică ar putea sugera o astfel de scădere a lor), deoarece scăderea inflamației locale va diminua oricum, coeficientul de penetrație a antibioticului în LCR, astfel că scăderea suplimentară a dozei riscă să scadă nivelul de antibiotic în LCR sub valoarea CMI.

Există și alternative terapeutice, unele obligatorii, ca în cazurile de sensibilizare sau de scădere a sensibilității germenului la penicilină – situație de o deosebită actualitate sau – în fine – din considerente umanitare, fiind bine cunoscută durerea resimțită de bolnavi la administrarea i.m. dar și la înțepăturile pentru administrarea i.v.

Ca ultim criteriu, Penicilina ar putea fi înlocuită, după unii autori, cu **Ampicilină,** luând în considerare penetrația superioară a acesteia prin bariera hematoencefalică.

Apariția tulpinilor rezistente la Penicilină este tot mai des semnalată în literatură. Astfel, în Spania, peste 20% dintre tulpinile izolate au avut CMI între 0,1 și 0,7 μg/ml prin scăderea afinității față de Penicillin Binding Proteins de tip 2 și 3 (PBP.2 și PBP.3) din peretele bacteriei, tulpini ce au răspuns totuși la tratamentul in vivo cu Penicilină. În schimb, în Africa de sud și SUA au apărut tulpini de meningococ secretor de penicilinază înalt rezistente la tratamentul cu Penicilină (având CMI situat la peste 250 μg/ml). Din aceste considerente,

în SUA, pe lângă faptul că dozele de Penicilină recomandate sunt cu mult mai mari, duble sau chiar mai mari decât cele recomandate de noi, se preferă tratamentul cu **Ceftriaxonă, Cefuroximă** sau **Cefotaximă,** toate având o bună penetrație în LCR și o foarte puternică acțiune asupra meningococului **(tabelul nr. 40).**

Conform unei experiențe personale comunicate în mai multe rânduri în țară, o eficiență terapeutică la fel de bună, comparabilă cu cea a Penicilinei, am obținut și cu **Cotrimoxazol, Rifampicină** sau **Cloramfenicol,** fiecare în monoterapie la dozele uzuale și cu aceeași durată de administrare ca în cazul Penicilinei.

Au fost publicate reușite cu scheme terapeutice scurte (de numai 4 zile cu Penicilină G – 50 de cazuri fără lot de control) sau cu 1–3 administrări de Penicilină retard sau Cloramfenicol (experimentate în țări în curs de dezvoltare).

Tratamentul patogenic este recomandat de la început, fiind descris în detaliu la meningitele virale. Și în acest caz, cu deosebire la bolnavii cu sindrom intens de hipertensiune intracraniană și de participare encefalitică, se vor asocia:

– terapie depletivă osmotică (Manitol sol. 10 sau 20% i.v.) eventual continuată cu diuretice de ansă (Furosemid i.m. 2 –3 fiole o dată);
– terapie antiinflamatorie cu Dexametazonă 0,5 mg/kg corp, eventual Hemisuccinat de hidrocortizon 5–10 mg/kg corp. Durata administrării va fi decisă de evoluția clinică – obișnuit între 2 și 5 zile;
– terapie de sedare a stării de agitație psihomotorie sau a convulsiilor – cu Diazepam i.m. 10 –40 mg/zi;
– hidratare i.v. cu glucoză 5 și 10%, eventual și ser fiziologic (în cazurile în care terapia depletivă asociată permite evitarea retenției și apariția edemului cerebral). Necesarul de lichide va fi apreciat după nivelul diurezei coroborat cu mărimea febrei;
– reechilibrare acidobazică, susținere cardiocirculatorie, oxigenoterapie etc. – în funcție de particularitățile clinico-evolutive ale cazului.

Tabelul nr. 40 – Tratamentul și profilaxia infecțiilor meningococice severe

Problema	Tratamentul
Meningita și meningococemia acută și cronică	**Penicilina G** (300.000 u/kg/zi, mx 24 mil u/zi) sau (la cei alergici) **Cloramfenicol** 100 mg/kg/zi sau **Ceftriaxonă** 100 mg/kg/zi, mx. 4 g/zi sau **cefotaxime** 200 mg/kg/zi, mx. 12 g/zi
Chemoprofilaxie la contacți	**Rifampicină** 600 mg la 12 ore (la adult) sau 10 mg/kg la 12 ore la copii timp de 2 zile sau **Sulfadiazină** 1 g/8 ore pentru 3 zile (dacă in vitro tulpina este sensibilă la 0,1 mg/100 ml)
Imunoprofilaxie	Vaccin (monovalent A sau C, bivalent AC sau **tetravalent A.C.Y.W.–135**) o singură administrare de 50 μg. Vaccinarea va fi dublată de chemoprofilaxie în cazul contactului intim cu bolnavul.

Dieta – pentru cazurile cu intoleranță digestivă – va fi de tip hidro – lacto-zaharat, cu preparate care să permită o digestie și resorbție intestinală rapide, fără reziduuri (cazul alimentelor bogate în celuloză sau carnate) sau care să ducă la întârzierea evacuării alimentelor din stomac (cazul grăsimilor).

Ulterior dieta va respecta eventual restricțiile impuse de terapia antiinflamatorie (desodată în cazul corticoterapiei).

Cazurile de sindrom Waterhouse–Friederichsen trebuie tratate în secții specializate de terapie intensivă în condiții de monitorizare. În principiu tratamentul cuprinde:

– terapie etiologică – descrisă mai devreme;

– corticoterapie intensivă în doze imun-supresoare (10 mg.HHC/kg/zi sau 1,5 –2 mg Prednison/zi sau Dexamethasonă 40 mg/zi);

– heparinizare 5.000 u la fiecare 4 ore i.v.;

– reechilibrare circulatorie, acido-bazică, hidro-electrolitică etc.;

– oxigenoterapie, susținere cardiacă etc.

Profilaxie

În afara măsurilor nespecifice de prevenire a oricărei infecții cu transmitere aerogenă trebuie reamintite măsurile ce se impun în focar:

– izolarea neîntârziată în spital;

– dezinfecție terminal sumară (curățenie, aerisire);

– cercetarea contacților apropiați prin exsudat faringian pentru depistarea sursei de infecție;

– chimioprofilaxie pentru contacții receptivi, cu deosebire a persoanelor cu handicap imun major cunoscut. Cazurile izolate cu risc persistent (colectivități de copii etc.) pot fi vaccinate.

În Africa subsahariană („centura meningitică") și alte regiuni cu risc epidemic se poate recurge la o profilaxie specifică, prin vaccinarea populației (vezi **tabelul nr. 40).** Sub vârsta de 2 ani vaccinarea nu este eficientă.

Vaccinul este preparat din polizaharide capsulare ale serotipului major circulant local – cel mai frecvent A și C. Serotipul B, deși întâlnit frecvent, nu este imunogen și nu poate fi cuprins în preparat. Anticorpii obținuți asigură un titru protector timp de 2–4 ani după vaccinare. În prezent sunt în curs de cercetare și elaborare noi vaccinări, mai puternice și cu spectru de protecție mai larg.

III.2. MENINGOENCEFALITA PNEUMOCOCICĂ

Definiție

Meningita pneumococică este o meningită cu evoluție extrem de severă determinată de *Streptococcus pneumoniae,* letală în absența tratamentului sau cu risc de vindecare cu sechele în cazurile severe, la bătrâni, sau tratate cu întârziere.

Etiologie

Streptococcus pneumoniae – coc Gram pozitiv, imobil, aerob, încapsulat, în culturi și produse biologice având o așezare caracteristică in diplo și lanțuri scurte (imagine caracteristică „în ochelari" sugerată de conturul dat de capsula ce se colorează mai slab).

Se cunosc 83 de serotipuri după antigenicitatea diferită a polizaharidelor capsulare, ceea ce ridică mari dificultăți de identificare serologică. **Toate sunt toxigene** (caracteristic tuturor streptococilor), cu rol patogenic dintre cele mai importante. Unele sunt mai invazive (ex. serotipurile 6A, 6B, 14, 19F, 19A și 23F reprezintă peste jumătate dintre cazurile întâlnite la copii, în timp ce la adulți, cele mai frecvente sunt tipurile 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F și 23F).

Epidemiologie

Infecție răspândită pe tot globul, cu diferențe regionale privind circulația unora sau altora dintre serotipuri. În SUA se apreciază o incidență a meningitei în jurul a 1–1,5/100.000 locuitori.

Vârsta cea mai afectată este a adultului și a bătrânului.

Sursa de infecție este strict umană, prin purtătorii cronici respiratori de germeni, dar și prin bolnavi acuți sau cronici cu orice formă clinică de boală (de la angină eritematoasă, deseori asimptomatică, și infecții respiratorii, până la infecțiile persistente, supurative, ale sinusurilor sau otomastoidiene).

Calea de transmitere este aerogenă, prin picături de salivă. Boala se transmite prin contact direct (deși este posibil și indirect, prin obiecte, jucării, lenjerie, contaminate cu secrețiile bolnavului).

Calea de pătrundere este respiratorie; chiar din prima zi de viață mucoasa respiratorie a nou-născutului poate fi colonizată cu pneumococi, uneori cu mai multe serotipuri în același timp (2–4). De la nivelul mucoasei respiratorii sau faringiene, germenul poate infecta leptomeningele pe mai multe căi:

– hematogen (cel mai frecvent, printr-o bacteriemie ce însoțește mai ales cazurile de pneumonii);

– limfatic sau pe tecile nervilor olfactivi – de la nivelul faringelui;

– direct – de la nivelul supurațiilor cronice de vecinătate otomastoidiene sau sinusale sau prin traumatisme craniene deschise; au fost semnalate și meningite iatrogene prin puncții rahidiene septice, ocazionate de rahianestezii.

Receptivitatea este generală, cu unele deosebiri de vârstă și de teren.

Infecția este favorizată de unii factori auxiliari de mediu (sezon rece) sau de teren, fiind semnalate ca având o susceptibilitate particular de mare persoanele splenectomizate sau cu ciroză hepatică, alcoolicii, diabeticii, bătrânii, ca și cei cu leziuni de vecinătate (traumatisme craniene, fistule cu comunicări subarachnoidiene etc.).

Patogenie

De o importanță deosebită din punctul de vedere al consecințelor clinico-evolutive este prezența capsulei, care conferă pneumococului proprietăți patogenice deosebite. Astfel, îi conferă rezistență la fagocitoză și o capacitate deosebită de stimulare a producerii locale de fibrină, prin care germenul se izolează și rezistă la acțiunea unor antibiotice (se împiedică penetrarea acestora prin placa de fibrină). Pe plan local această fibrină va fi responsabilă de formarea rapidă a plăcilor purulente bazale sau pe calotă, ca și a coalescențelor ce conduc la sinechii și obturări ale găurilor de comunicare interventriculare – cu mult mai rapid decât în orice alte meningite bacteriene.

Tabloul clinic

Superpozabil pe modelul descris la meningita meningococică, tabloul are o evoluție încă și mai severă prin intervenția patogenă a celor 2 factori amintiți: depunerile precoce de fibrină și toxigeneza proprie a germenilor. Ca atare, evoluția este severă de la început prin asocierea de regulă a sindromului encefalitic, bolnavul intrând în comă după 2–3 zile de la debut. Chiar sub tratament complex și bine condus, remisiunea clinică este mult mai lentă (ieșirea din comă fiind semnalată după 2–8 zile), iar letalitatea poate depăși 30%, cea mai mare fiind înregistrată la bolnavii vârstnici. Complicațiile sunt la fel de redutabile, chiar mai frecvente decât în cazul meningitelor meningococice (ex. asocierea herpesului simplex periorificial, afectarea nervilor cranieni etc.).

Diferite de acestea și cu valoare orientativă etiologic semnalăm:

– absența exantemului embolic–necrotic (purpura);

– absența evoluției fulminante în șoc (sdr. Waterhouse–Friederichsen);

– prezența frecventă a unei afectări respiratorii concomitente, probabil punctul de plecare a germenului (traheobronșite, pneumonii etc.);

– afectarea cu precădere a adulților și a persoanelor vârstnice – fiind evident mai rară la copii și tineri.

Diagnosticul pozitiv

Se susține pe coroborarea datelor enunțate cu cele de laborator:

LCR este de aspect purulent (zeamă de varză), deseori normotensiv, cu reacția Pandy foarte intens pozitivă (corespunzând la albuminorahii peste 5 chiar 10 g/1000 – sau 1 g% și celularitate în jurul miilor/mm.c. (valorile foarte mari, de zeci de mii de celule nucleate/mmc sunt mai rare).

Glicorahia este mult scăzută, clorurile sunt scăzute, pH este de obicei acid.

Pe sediment, pe lângă abundența de fibrină, pneumococii pot fi vizualizați în grupări izolate de câte doi alăturați (diplococi) Gram pozitivi, extracelulari și înglobați într-o capsulă comună, sugerând o imagine „în ochelari".

La bătrâni și pacienți cu capacitate de apărare compromisă prin diverse boli asociate, *reacția inflamatorie locală poate fi mult scăzută sau chiar absentă*, situație în care, în discordanță cu tabloul clinic intens exprimat, LCR apare clar, uneori hipertensiv, cu reacția Pandy moderat pozitivă (albuminorahie cu puțin peste 100 mg%), dar cu glicorahie foarte scăzută prin consum, germenii fiind vizibili atât în examenul direct al LCR, cât mai ales după centrifugare, atât de mulți încât aspectul seamănă cu cel de cultură pură obținută în laborator.

Spre deosebire de situația din meningita meningococică, aspectul morfologic al pneumococului este atât de caracteristic, încât permite confirmarea etiologică doar pe aspectul frotiurilor. Cu toate acestea, cultivarea din LCR (mai rar și din sânge) a pneumococului va permite nu numai confirmarea etiologică, dar mai ales testarea in vitro a sensibilității față de antibiotice.

Confirmarea se obține prin serotiparea germenilor izolați în culturi (prin tehnica aglutinării pe lamă cu antiseruri specifice). În cazurile paucibacteriene sau la care s-a început deja un tratament antibiotic, când germenii pot lipsi la examenul sedimentului, iar culturile pot fi, negative, se mai poate recurge la cercetarea antigenelor pneumococice în LCR (și în ser) prin contraimunelectroforeză sau alte tehnici similare amintite (coaglutinarea pe stafilococul Cowan, latexaglutinarea).

Există posibilitatea confirmării rapide și prin:

– testarea sensibilității la optochin direct pe cultura din LCR prin așezarea, imediat după însămânțarea plăcii de agar–sânge, a unei pulberi din optochin. Cultura se va dezvolta în 24 de ore, cu excepția unei zone circulare în jurul optochinului (acesta inhibă doar creșterea pneumococilor);

– inocularea intraperitoneală la o anumită specie de șoareci de laborator, deosebit de sensibili la toxinele pneumococice. Aceștia fac o septicemie toxică ce omoară animalul în 24 de ore, germenii fiind regăsiți pe cadavru aproape în cultură pură.

Forme clinice

Din cauza capacității germenului de a „se salva" de acțiunea antibioticelor la adăpostul depunerilor fibrino–purulente, cu ocazia primului episod, există relativ frecvent **meningite pneumococice recidivante („iterative")** *prin reactivarea focarelor persistente*. În această categorie intră și cazurile de *reinflecții* favorizate de existența unor fistule meningosinusale sau meningonasale posttraumatice (sau postoperatorii), explicabile pe de o parte prin posibilitatea întâlnirii cu alte serotipuri de fiecare dată și pe de altă parte prin faptul că anticorpii specifici sunt inoperanți în spațiul subarachnoidian unde nu penetrează. Este paradoxală în aceste cazuri evoluția rapid favorabilă sub tratament a fiecărui episod, comparativ cu modelul aproape fulminant de instalare a simptomatologiei (de la debutul primelor semne

– de obicei cefaleea, și până la completarea tabloului clinic, cu intrare în comă agitată, putând trece mai puțin de 24 de ore).

O altă formă clinică este **meningita pneumococică otogenă** (poartă de intrare otomastoidiană sau sinusală) cu evoluție dintre cele mai grave. În cele mai multe cazuri acestea se complică și cu abcese cerebrale de vecinătate, otogene, ceea ce atrage mari dificultăți terapeutice. Tratamentul, deși de durată mai lungă decât în cazurile obișnuite și cu antibiotice asociate (două sau trei preparate, din cauza riscului de selectare a unor tulpini rezistente), poate fi ineficient, obligând de cele mai multe ori la asanarea chirurgicală a focarului osteitic. Mortalitatea înregistrată, în ciuda eforturilor terapeutice, oscilează în jurul a 50–60%.

Tratamentul

Este în primul rând etiologic, din cauza dificultăților suplimentare prin:

– depunerea precoce de fibrină ce poate duce la scăderea accesului antibioticelor cu scăderea concentrației active sub nivelul bactericid necesar;

– riscul de rezistență la Penicilină (tulpinile cele mai frecvent rezistente, cu CMI între 0,1–1 μg/ml și mai ales peste 1–2 μg/ml, aparțin tipurilor 6, 14, 19 și 23); s-au conturat câteva deziderate terapeutice:

I. – Tratamentul asociază de regulă două preparate, iar dozele sunt sensibil mai mari decât în cazul meningitei meningococice.

– **Penicilina G.** în doze de 200.000–300.000 u/kg/zi la copii, în jur de 16–20 milioane u/zi la adult – administrate la 4–6 ore interval, i.v. in bolus. De regulă se asociază unul dintre următoarele antibiotice (după preferința personală sau după condiția aprovizionării serviciului, în ultimă instanță în funcție de posibilitatea de introducere pe sondă nasogastrică, la bolnavii comatoși, a preparatelor de administrare orală):

– **Cloramfenicol** hemisuccinat i.m. în doze de 4 g la adult, 50–100 mg/kg/zi la copii. După reluarea conștienței se poate trece la administrarea orală în doze ceva mai mici (3 g/zi la adult sau 50 mg/kg la copii);

– **Rifampicină** 10 mg/kg/zi (la un adult în jur de 600–900 mg/zi) în administrări la 4–6 ore – pe gură (prin intermediul unei sonde nasogastrice à demeurre, prin care se va asigura și alimentația bolnavului);

– **Cotrimoxazol** în doze de 2 cp la fiecare 12 ore, în cazuri mai severe la 8 ore.

La copii se va calcula după greutatea corporală, doza fiind de 4–5 mg Trimetoprim /kg corp/zi. Administrarea se face oral sau pe sondă nasogastrică.

Autorii americani recomandă de la început orientarea către una dintre cefalosporinele cu bună penetrație în LCR (**Ceftriaxonă** 2–4 g/zi sau **Cefotaximă** 6–8–12 g/zi la adult) sau asocierea de **Vancomicină** cu **Rifampicină** – pornind de la semnalarea de tulpini rezistente și la cefalosporine, având CMI între 4 și 32 μg/ml.

În ultimii ani și la noi a început să fie folosită frecvent ceftriaxona, în special în cazurile de la copii.

Mai recent s-a propus și folosirea unor preparate de rezervă (**Tienam** și **Meropenem** – ultimul cu efecte adverse convulsivante mai reduse).

II. – Se impune un control permanent al eficienței terapeutice, atât clinic (pe datele evolutive cunoscute), cât și prin monitorizarea LCR, adică repetarea punctiei lombare după 24–48 de ore de tratament pentru verificarea:

– titrului de antibiotic (comparativ cu nivelul CMI pentru a aprecia șansele terapeutice);

– evoluției parametrilor inflamatori – scăderea numărului de celule și în special a proporției de neutrofile, precum și a albuminorahiei;

– evoluției germenilor – direct prin dispariția acestora pe frotiu și indirect prin remisiunea valorilor glicorahiei.

În caz de ineficiență aparentă se impune corectarea formulei terapeutice.

III. – Durata terapiei trebuie să fie mai lungă decât în cazul meningitei meningococice, de cel puțin 10, preferabil 14 zile – având în vedere riscul persistenței unor focare de infecție necontrolate de antibiotice la adăpostul unor plăci fibrinoase.

IV. – Mai mult decât în cazul meningitei meningococice, **de la început se recomandă asocierea corticoterapiei în doză antiinflamatoare.** Aceasta se impune atât datorită asocierii sindromului encefalitic, cât și datorită capacității corticoizilor de a întârzia sau împiedica depunerile fibrinoase inflamatorii. Pe loturi comparate, s-a observat că pacienții care au primit corticoterapie de la început și pe o durată de 3–7 zile (în funcție de evoluție) au avut evoluții mai rapid favorabile, letalitate mai mică și complicații – sechele evident mai rare decât cei din lotul martor.

V. – Tratamentul terenului – cazurile de diabet decompensat, ciroză etc., situații în care salvarea bolnavului nu este posibilă fără un tratament corespunzător și al bolilor asociate. În aceeași categorie intră și tratamentul de specialitate a focarelor supurative osteitice de vecinătate (otomastoidite, sinuzite cronice).

Profilaxia

Pe lângă măsurile de prevenire a infecției pneumococice în general, o deosebită atenție trebuie acordată cazurilor cu risc la bolnavii cu condiții favorizante.

S-a precizat deja faptul că infecția cu pneumococ a leptomeningelor pare a fi în mod particular favorizată de unele deficite de apărare a gazdei: persoanele splenectomizate, suferinde de ciroză hepatică, diabet zaharat, etilism cronic, dar și cele cu anumite deficite locale (pe primul loc situându-se fistulele posttraumatice, prin care se creează posibilitatea comunicării cu sinusurile – mai ales frontal și sfenoidal – sau cu urechea medie – și mai rar după corecții operatorii ale unor malformații ca spina bifida, meningocele etc.). Tocmai la aceste persoane se impune o profilaxie eficientă.

Cu toate că meningitele recidivante răspund de obicei rapid la terapia clasică, dificultatea cea mai mare apare când se pune problema profilaxiei recidivelor, care nu este încă rezolvată. În cele câteva cazuri observate personal, unele comunicate și în presa internațională, nici una dintre soluțiile încercate nu a dat satisfacție completă:

– corectarea chirurgicală a fistulei este o soluție mai mult teoretică, de cele mai multe ori neputându-se identifica cu precizie localizarea și traiectul acesteia (uneori de dimensiuni microscopice). În cazurile noastre s-a intervenit uneori și de două ori fără nici un rezultat;

– chimio-profilaxia continuă (cu Penicilină V zilnic sau cu Moldamin săptămânal) după modelul profilaxiei infecției streptococice nu a împiedicat recidivele (care au apărut sub penicilină);

– vaccinarea cu vaccinul polivalent pneumococic („Pneumovax", cuprinzând 23 dintre cele mai frecvente și patogene serotipuri) a obținut un titru seric de anticorpi specifici considerat eficient, dar nu a împiedicat recidivele (care au apărut, este adevărat, la intervale mai mari).

III.3. MENINGITELE BACTERIENE NEONATALE ȘI INFANTILE

Ceea ce caracterizează patologia nou-născutului și sugarului – inclusiv meningitele apărute la această vârstă – este ETIOLOGIA, prin **predominanța aproape exclusivă a bacililor Gram negativi aerobi – determinată de absența la această vârstă a imunoglobulinelor M (purtătoare a anticorpilor protectori).**

Aceste imunoglobuline M au moleculă foarte mare (constantă de sedimentare 19.S), corespunzând structural la cinci molecule de IgG, și nu traversează membranele filtrului placentar de la mamă la făt. Mai mult, ele nu apar nici în secreția lactată.

În acest fel, până în jurul vârstei de 4–6 luni, când se încheie procesul de maturare a sistemului imunologic al nou-născutului, acesta prezintă un adevărat handicap imunologic („paralizie" imunologică) față de infecțiile cu bacili Gram negativi.

Cu incidență ceva mai mică figurează și streptococul de grup B (dar aceasta se petrece din cauza lipsei la mamă a anticorpilor protectori, infecția fiind rară la adulți).

III.3.1. Meningitele cu bacili Gram negativi

Etiologie

Cel mai frecvent este vorba de enterobacteriace, infecția realizându-se perinatal (în momentul parturiției), deși nu se pot exclude nici infecțiile antenatale (în cazurile de sarcini prelungite, de suferințe fetale sau de membrane rupte anterior declanșării travaliului) sau postnatale (consecutive unei proaste îngrijiri a nou-născutului).

Printre germenii implicați figurează *Escherichia coli, Salmonelle* diverse, *Haemophilus influenzae tip B, Proteus, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* și chiar *Pseudomonas aeruginosa* (bac. piocianic).

Tabloul clinic la nou-născut are particularitatea unei exprimări clinice incomplete și, mai ales, nespecifice:

– tabloul clasic de hipertensiune intracraniană și de iritație meningee poate lipsi (fontanelele nu bombează, semnele de elongație sunt negative) și uneori chiar sindromul inflamator poate fi atenuat (febră moderată sau absentă);

– **predomină deteriorarea biologică rapidă** cu refuzul alimentației, tentă livid–cianotică a tegumentelor, tahipnee până la aritmii respiratorii și detresă respiratorie, atonie. În aceste situații doar puncția lombară sau ventriculară „oarbă" are șansa să pună diagnosticul prin evidențierea LCR purulent.

Sugarul mai mare poate avea un comportament normal din punctul de vedere al reactivității la boală, dar acesta poate fi în continuare deficitar la prematuri și la distrofici (mai ales în cazurile de atrepsie).

Copiii mai mari, între 6 luni și 1–2 ani, au o reactivitate normală, dar păstrează încă o susceptibilitate particulară față de unii bacili Gram negativi și mai ales față de *Haemophilus influenzae* (prevalența este mai mare în SUA și Europa occidentală decât la noi, fără să se cunoască explicația).

Meningococul și în măsură mai mică pneumococul pot da îmbolnăviri și la nou-născut, dar cu o incidență mică, mult depășită de bacilii Gram negativi. Treptat însă, pe măsura creșterii în vârstă, incidența lor este tot mai mare, mai ales după vârsta de 2–4 ani, când domină etiologia meningitelor infantile.

Diagnosticul clinic poate fi dificil la nou–născut prin tabloul clinic atipic.

Din fericire, specialiștii neonatologi sunt „avertizați" asupra acestui aspect, recunoscând cu ușurință orice abatere de la normal a evoluției, și acționează cu promptitudine. Dificultatea diagnosticării prompte și corecte poate avea însă consecințe foarte grave în cazul nou–născuților aflați la domiciliu, boala putând să se manifeste după 1–2 săptămâni de la naștere.

Diagnosticul etiologic se sprijină pe:

– orientativ, pe criteriul lipsei de apărare prin vârstă față de bacilii Gram negativi;

– aspectul LCR este purulent, cu presiune uneori crescută – dar posibil și normală sau scăzută, cu hiperproteinorahie de peste 500–1000 mg% (reacție Pandy intens pozitivă), glicorahie prăbușită aproape la zero mg%, celularitate la nivelul miilor sau zecilor de mii, cu predominanța de 95–100% a polinuclearelor – iar pe sediment se pot vizualiza bacili Gram negativi. Aceștia pot avea diverse dimensiuni sau forme, *morfologia nefiind caracteristică, sugestivă pentru o anumită etiologie;*

– precizarea etiologiei este posibilă doar prin cultivarea germenilor cu identificarea lor ulterioară, serologică și biochimică (fermentativă). Doar în cazul *H. influenzae* există antiseruri specifice care permit identificarea rapidă a antigenului în LCR sau în ser prin contraimunelectroforeză sau coaglutinare cu stafilococ sau latexaglutinare.

Evoluție și prognostic

Meningitele neo–natale au o gravitate deosebită, cu letalitate mare ce poate depăși 30–50%, îndeosebi în cazurile de prematuritate sau de întârziere a diagnosticului sau tratamentului. Cazurile dificile recuperate pot prezenta sechele majore, amplificate prin dezvoltarea ulterioară psihosomatică, astfel că multe dintre acestea devin evidente cu mare întârziere: hidrocefalie internă, surditate sau cecitate în grade diferite și mai ales tulburări neuropsihice diverse, cunoscute mai târziu ca „encefalopatie infantilă".

Tratamentul

Dată fiind capacitatea precară de apărare a nou–născutului, tratamentul trebuie să compenseze acest handicap printr-o mobilizare deosebită a tuturor măsurilor terapeutice:

a) **etiologic, se recurge la asocieri antibacteriene** (obișnuit 2 sau 3 antibiotice cu bună penetrare în LCR și cu activitate asupra bacililor Gram negativi):

– **Ampicilină** (100–150 mg/kg corp) – parenteral;

– **Cloramfenicol** 50 mg/kg corp/zi – parenteral;

– **Ceftriaxonă** 15–25 mg/kg corp/zi la 12 sau 24 de ore;

– **Cefotaximă** sau **ceftazidimă** (ulrima în cazul piocianicului);

– **Gentamicină** sau un alt aminoglicozid parenteral 5 mg/kg corp/zi și uneori chiar intrarahidian sau intraventricular în doze de 1–2 mg în diluție mare;

– au fost publicate încercări terapeutice cu preparate mai noi (**Aztreonam** – care penetrează foarte bine subarachnoidian, **Imipenem** sau **Meropenem**, fluorochinolone la copiii mai mari – în special **Ciprofloxacina** care penetrează bine sau **Pefloxacină** – ambele extrem de utile în caz de piocianic, dar contraindicate la sugar, și chiar cu cefalosporine din generația IV-a – **cefepime** și **cefpirone**).

Durata terapiei va fi de minim 2–3 săptămâni.

b) **patogenic** – se impune uneori terapia depletivă, alteori dimpotrivă, susținerea echilibrului hidroelectrolitic; sugarul este monitorizat, putând apărea nevoia unei stimulări respiratorii sau cardiace; se administrează oxigen pe mască; uneori se recurge la administrare de imunoglobuline standard și în extremis de administrare i.v.

Terapia antiinflamatorie cu steroizi este bine suportată și extrem de utilă prin capacitatea de a preveni sechelele – în administrare perenterală în dozele recomandate pe kg corp.

III.3.2. Meningita cu streptoccoccus agalactiae (de grup B)

Este considerată caracteristic neonatală, dar poate apărea și ulterior până la vârsta de 6 luni, explicația fiind oferită de cele două condiții deja amintite:

– imaturitatea până la această vârstă a sistemului imunologic de apărare al nou–născutului;

– absența anticorpilor materni, cunoscând faptul că infecțiile streptococice, obișnuit neinvazive la persoane imunocompetente, nu dezvoltă anticorpi protectori.

Evoluează la fel de sever ca și meningitele cu bacili Gram negativi.

Se tratează complex, terapia etiologică constând în asocierea clasică de **Ampicilină plus un aminoglicozid.** Alternativele preferate astăzi se orientează către **cefalosporinele de generația III-a** amintite sau către **Vancomicină** în cazurile de intoleranță la betalactamine; durata este la fel, de minimum 14–21 de zile.

III.4. MENINGITA CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Meningita cu *Haemophilus influenzae* este caracteristică copiilor sub 2 ani, începând chiar de la naștere. În timp ce meningitele cu bacili Gram negativi, ca și cea cu streptococul de grup B devin tot mai rare pe măsura avansării în vârstă, meningita cu *Haemophilus Influenzae* urcă pe primul loc în scara etiologică până pe la 2–3 ani, pentru ca să nu se mai regăsească decât în cazuri de depresie imună avansată, indiferent de vârsta pacientului.

Etiologie

Haemophilus influenzae este un cocobacil de dimensiuni reduse (în jur de 1 micron), Gram negativ aerob, imobil și nesporulat. A primit acest nume de la descoperitorul său – Pfeiffer, care l-a considerat în mod greșit drept agent cauzator al gripei *(Influenza).* Conform antigenelor polizaharidice capsulare au fost descrise 6 serotipuri, dintre care tipul b, cel mai patogen, și tulpinile netipabile au cel mai mare impact în clinica umană.

În afara meningitei, germenul poate să mai determine epiglotite, pneumonii, artrite septice și diverse celulite.

Epidemiologie

Există variații importante regionale în ceea ce privește incidența bolii.

Este întâlnită cu cea mai mare frecvență, atât la copii cât și la adulți, pe continentul nord-american, urmat de țările Europei occidentale și mai ales din nordul continentului, și de unele țări africane, în timp ce la noi în țară apare rar.

Cazurile sunt sporadice, nu dau niciodată epidemii.

Sursa de infecție. Este un germen cu patogenitate strict umană, tulpinile netipabile colonizând mucoasa respiratorie la copii – începând din primele zile de la naștere, dar cu frecvența cea mai mare la copii, mari și adulți (peste 3 sferturi dintre aceștia putând fi purtători sănătoși). S-a pus în evidență o înlocuire în timp a serotipurilor la aceeași persoană, pe măsură ce aceasta formează anticorpi pentru tipul precedent.

Tipul b se întâlnește mai rar, între 3 și 5% dintre persoanele cercetate, portajul fiind mai mare în colectivitățile de copii și spitale–policlinici de zi.

Transmiterea este aerogenă prin picături de secreții respiratorii și indirect prin obiecte contaminate.

Receptivitatea este maximă la copiii sub vârsta de 2 ani, descrescând apoi ca să dispară practic în jurul vârstei de 6 ani. Câștigarea prin vârstă a imunității ar putea fi explicată pe de o parte prin infecțiile subclinice la nivel naso–faringian, dar se pare că este vorba și de un fenomen de *imunitate încrucișată* datorită asemănării antigenice între polizaharidul capsular al H.I.b și alți germeni, rolul cel mai mare având-l unele tulpini de *Escherichia Coli.*

Nu se știe dacă acești anticorpi au capacitate litică asupra germenului, și ca atare imunitatea să fie de tip humoral, sau – cum s-a demonstrat experimental, anticorpii joacă rol de opsonine specifice, favorizând fagocitarea germenilor – astfel că imunitatea ar fi de tip celular.

Tabloul clinic nu are nimic caracteristic care să permită identificarea etiologică.

În opinia unor autori, elementele cel mai constant prezente în tabloul clinic sunt *febra și manifestările nervoase de tip encefalitic,* în timp ce semnele de iritație meningeană pot fi atenuate sau să lipsească complet (Murphy F.T.); alții apreciază ca semnificativă tocmai sărăcia manifestărilor nervoase, care pot lipsi, ceea ce poate conduce la întârzierea diagnosticului (Allibone E și col. citați de M. Voiculescu).

Evoluția este severă, marcată de complicații și sechele în peste 25% dintre cazuri. Una dintre complicațiile frecvente și mai neobișnuite pentru alte etiologii este sufuziunea subdurală, manifestată clinic prin lipsa aparentă de răspuns la terapia antibiotică și asocierea manifestărilor nervoase de tip iritativ – convulsii sau hemipareze; s-au mai semnalat afectări de nervi cranieni – în special afectarea auzului până la surditate de tip sensoneural și chiar întârzieri în dezvoltarea psihomotorie, mai ales a vorbirii (cu aceasta rata sechelelor poate depăși 50% la supraviețuitori). Mortalitatea poate depăși 5–6% dintre cazurile confirmate.

Tratamentul

În tratamentul etiologic s-a impus în ultimul timp o revizuire a datelor clasice determinată de *apariția tulpinilor rezistente la Ampicilină* (prin producere de betalactamaze) în proporție de peste 32% în SUA în anul 1986 și la *Cloramfenicol* – rezistență în Spania la peste 50% dintre tulpini. În aceste condiții, dată fiind și severitatea evoluției bolii ca atare sau prin perspectiva sechelelor, în țările cu cea mai mare morbiditate, la sugestia Academiei Americane de Pediatrie, s-a recomandat ca **terapie de elecție folosirea cefalosporinelor de generația a III-a în orice meningită purulentă a copilului (Ceftriaxonă, Ceftazidimă, Cefotaximă, Ceftizoximă)** pentru o durată de 1–14 zile.

La aceasta se adaugă terapia cortizonică în măsură să scadă foarte mult riscul complicațiilor și sechelelor ulterioare.

Profilaxia

În ciuda imunității aparente a adulților, aceasta nu se regăsește în preparate de imunoglobuline care să protejeze pasiv. De aceea s-au făcut eforturi în vederea asigurării unei profilaxii active specifice. Vaccinarea anti–*haemofilus influenzae* tip b a fost dorită de foarte multă vreme, dar prepararea unui vaccin eficient este reușită doar de puțin timp (1985). Principalul impediment a constat în foarte slaba antigenicitate a polizaharidelor capsulare.

În prezent este comercializat un vaccin cu administrare parenterală cu imunogenitate satisfăcătoare spre bună, *realizat prin asocirea polizaharidelor în cauză cu fracțiuni proteice ale altor bacterii, cu rol adjuvant.* Din păcate, reacția imună este apreciată ca bună doar la copiii peste vârsta de 1–1,5 ani. Unele preparate și mai moderne au reușit coborârea limitei reactive chiar la un an, ceea ce a permis asocierea cu alte vaccinuri ale copilului (de ex. cu vaccinul antitetano–diftero–pertussis).

Măsurile nespecifice se adresează colectivităților de copii, prin evitarea accesului purtătorilor faringieni de H.I.b – mai ales în unitățile de îngrijire a celor cu diverse boli cronice sau cu handicap imunologic. Se poate recurge la un tratament de sterilizare a personalului de îngrijire depistat în condiție de portaj asimptomatic, cu cefalosporine pe o durată scurtă de 5 zile.

III.5. MENINGITA CU LISTERIA MONOCITOGENES

Etiologie

Listeria monocitogenes este un cocobacil pleomorf Gram pozitiv, mobil, de 0,5–1,5 microni, nesporulat, aerob și anaerob facultativ, de multe ori confundat morfologic cu bacilii difterimorfi. A fost identificată prima dată de Murray în 1926. Este încadrată în genul Listeria, familia Actinomycete.

Are o mare rezistență în mediul extern: pe sol, în stare uscată – peste 1–2 ani, iar în mediul umed circa 1 an; la temperatura camerei, chiar 3 ani. Rezistă și la temperaturi scăzute – chiar se și multiplică la 4 grade, rezistă și la acțiunea detergenților și formolului (calitate folosită pentru izolarea *listeriei* din mediile biologice polimicrobiene). Crește pe medii simple, iar pe cele cu sânge produce betahemoliză.

Posedă antigenele O și H pe baza cărora se diferențiază mai multe serotipuri, cele mai frecvente fiind tipurile 1 și 4.

Nu secretă exotoxine, dar eliberează o endotoxină cu acțiune necrotizantă.

Epidemiologie

Este răspândită pe tot globul.

Prima semnalare a infecției la om aparține lui Nyfeldt (1929), care a izolat germenul din sângele unui copil cu anginâ.

Rezervorul de infecție estg"animal, fiind izolată de la 44 specii animale, păsări și crustacee. Infecția la animale este maximă în sezonul rece, din ianuarie până prin luna mai. Forma de boală cel mai frecvent întâlnită la animalele rumegătoare (oi) este meningoencefalita, iar la cele mici (rozătoare) – septicemia.

Omul se infectează prin consumul sau contactul cu produse de la animalele bolnave (lapte și alte produse contaminate) sau prin inhalare de praf contaminat, în timp ce calea de trasmitere posibilă este diversă: digestivă, respiratorie, cutanată și mucoasă – de multe ori rămânând obscură.

Incidența reală a bolii la om nu este cunoscută din cauza numărului mare de infecții inaparente. Perioada cea mai favorabilă infecției – spre deosebire de situația de la animale – este sezonul cald, cu maximum în lunile iulie și august.

Patogenie

Evoluția infecției la adult este obișnuit infraclinică, dar exprimarea unei anumite forme de boală aparentă pare a fi determinată de însumarea a 3 factori:

– calea de infecție;

– virulența tulpinii în cauză (germenii eliminați fecal de omul bolnav sunt avirulenți);

– statusul imun al gazdei – în special apărarea de tip celular, judecând după faptul că cei mai susceptibili sunt pacienții cu astfel de deficiențe (nou–născuții, gravidele, bolnavii neoplazici și pacienții cu SIDA).

Boala umană poate îmbrăca diverse forme clinice, de la cele mai ușoare, până la formele letale **(tabelul nr. 41).**

Listerioza neonatală este posibilă grație a două moduri de infecție – intrauterină (transplacentar) sau/și perinatală, sursa fiind întotdeauna

maternă. Este posibilă și infecția postnatală de la aceeași sursă. Îmbracă două forme clinice, ambele de o gravitate neobișnuit de mare:

– infecția precoce (intrauterină) duce la septicemie neonatală cu abcese și granuloame viscerale multiple;

– tipul tardiv – de meningite neonatale cu evoluție obișnuit letală.

Tabloul clinic

Nu se semnalează deosebiri clinico–evolutive față de alte meningite bacteriene; febra este constant prezentă, afectarea nervoasă se manifestă destul de precoce prin sindromul de hipertensiune intracraniană și encefalitic, cu intrare în comă destul de rapidă.

Aspectul LCR este de cele mai multe ori franc purulent sau tulbure, cu hiperalbuminorahie, mii sau zeci de mii de celule nucleate/mmc, cu predominanța neutrofilelor, limfocitele nedepășind 10%.

Meningoencefalita este aproape exclusiv întâlnită ca formă tardivă a infecției neonatale. Când apare la adult este de obicei favorizată de elemente majore de deficiență imună, rareori apărând la persoane imunocompetente (recent am publicat o astfel de meningoencefalită la o femeie tânără fără nici un fel de deficit imun manifest).

Mai rar aspectul poate simula tabloul lichidian al meningitei tuberculoase (cazul întâlnit de noi).

Tabelul nr. 41 – Forme clinice ale listeriozei la om

Meningita și meningoencefalita – cea mai frecventă (75%)
Encefalita – de sine stătătoare, cu abcese supurative cerebrale multiple (rară)
Septicemia – cu metastaze cerebrale, hepatice, endocardice
Angina – deseori cu adenite submaxilare și hepatosplenomegalie, pretează la confuzie cu mononucleoza infecțioasă
Conjunctivită granuloasă – cu adenopatie satelită (forma oculoglandulară)
Uretrite – cu evoluție frecvent cronică
Listerioza cutanată – cu leziuni diseminate papulopustuloase
Rinită – cu aspect purulent
Pneumonie – fără elemente caracteristice
Empiem (pleurezie purulentă secundară pneumoniei sau aparent primară)
Cistite – frecvente la gravide
Gastroenterite – nediferențiate clinic de alte etiologii
Stare febrilă nediferențiată
Listerioză neonatală (prezentată în text)

Diagnosticul pozitiv

Elementele clinice și epidemiologice nu sunt suficient de orientative, astfel că diagnosticul este exclusiv de laborator. Este posibilă izolarea germenului din LCR, sânge și – după caz, exsudat faringian sau secreții conjunctivale – iar de la mamă, din lochii sau placentă.

Laboratorul trebuie atenționat asupra căutării *listeriei* pentru a recurge la anumite măsuri de selectare a germenului din produsul biologic (tratarea cu detergenți sau formol sau alte proceduri de îmbogățire cum ar fi păstrarea produsului la temperatură de 4 grade) sau recurgerea la metoda Gray (păstrarea îndelungată la temperatura camerei). Obișnuit se recurge la medii selective cu adaos de Polimixină B sau Telurit.

Identificarea germenului izolat se face prin imunofluorescență cu antiserurile specifice marcate (monovalente 1 și 4 sau polivalent).

Serodiagnosticul este mai puțin folosit la adult din cauza riscului de confuzie cu anticorpii naturali întâlniți obișnuit la această vârstă (prin infecții latente sau prin răspuns încrucișat cu unele Ig produse de stafilococul auriu). Apar aglutinine specifice cu un titru maxim la 2–4 săptămâni de la debut, dar cu scădere rapidă în câteva luni, de tip IgM (față de anticorpii prin infecții latente care sunt în amestec, IgM și IgG).

Testul cel mai informativ este testul Anton (inocularea produsului în sacul conjunctival la iepure care va dezvolta în 3–5 zile o keratoconjunctivită purulentă).

Tratamentul

Listeria monocitogenes este în general sensibilă la acțiunea antibioticelor clasic folosite în tratamentul meningitelor: Penicilină G, Cloramfenicol, Ampicilină, Streptomicină, dar și la tetracicline, macrolide și sulfamide, inclusiv la Cotrimoxazol, la doze uzuale, dar în administrare mai lungă de cel puțin 3 săptămâni (între 3 și 5). Poate fi uneori sensibilă și la unele dintre aminoglicozide (ca în cazul nostru, când a fost sensibilă la Kanamicină). **Este clasic rezistentă la acțiunea polimixinelor și a cefalosporinelor.**

În această situație se recomandă un tratament asociat cu Ampicilină și Cotrimoxazol, pe criteriul foarte bunei permabilități în spațiul subarachnoidian.

Profilaxia

Evitarea contactului cu animale bolnave sau cu produse de la acestea și prin respectarea măsurilor de protecție a muncii, de igienă peronală și alimentară.

III.6. MENINGITELE STAFILOCOCICE

Sunt meningite deosebit de severe ale adultului, dar posibile la orice vârstă, chiar și la nou–născuți sau la vârstnici.

Etiologie

Stafilococii sunt coci Gram pozitivi aerobi (dar și facultativ anaerobi sau microaerofili), imobili, nesporulați, ce se dispun caracteristic în grupări neregulate (grămezi, ciorchini), atât în produsele patologice cât și în culturile pe medii solide, datorită unor separări incomplete a celulelor fiice în planul diviziunii celulare.

Genul staphylococcus este împărțit în:
- *Staphylococcus aureus;*
- *Staphylococcus epidermidis;*
- *Staphylococcus saprophyticus.*

Din punct de vedere clinic, nu numai al specialistului infecționist, este mult mai importantă clasificarea patogenă, care crează două mari categorii:

– Stafilococii secretori de coagulază (ca și de hemolizine și alte toxine–enzime cu rol important în asigurarea infecției *in vivo* – prezentate în **tabelul nr. 42),** dovediți foarte patogeni (cea mai mare parte a tulpinilor de *S. aureus);*

– *Stafilococii coagulazo–negativi,* mult mai puțin patogeni *(S. epidermidis* și – uneori – chiar *S. aureus)* sau chiar deloc patogeni *(S. saprofiticus).*

Epidemiologie

Habitatul primar natural al stafilococilor aurii coagulazo–pozitivi este vestibulul nazal, fiind deseori găsiți și în alte regiuni ale organismului (gură–faringe, mucoasa conjunctivală, tract intestinal etc.). Între 10 și 50% dintre adulți și majoritatea copiilor (până la 80%) sunt purtători sănătoși de stafilococi patogeni.

Stafilococii coagulazo–negativi colonizează pielea în jurul foliculului pilos și al porilor glandelor sebacee (penetrând canalul acestora), constituind parte din flora naturală saprofită a pielii cu rol în apărarea acesteia (alături de difteroizi și micrococi).

Tabelul nr. 42 – Caracterele de patogenitate ale S. *aureus* (după Irina Codiță)

- *Capacitate de aderență* – prin acidul lipoteichoic, a proteinei A, a unui receptor specific pentru fibronectina peretelui celular și a factorului clumping
- *Activitatea antifagocitară* – prin prezența de agresine, prin structurile capsulare, prin proteina A și alte proteine hidrofobe, unele acționând prin consumul opsoninelor termostabile de tip IgG sau termolabile (complement)
- *Capacitatea de a declanșa reacții sistemice* (sindrom de coagulare diseminată intravasculară sau șoc infecțios) – prin unele proteine de suprafață sau prin complexul acid teicoic–peptidoglican
- *Capacitate de hipersensibilizare* – prin proteinele de suprafață (proteina A, acidul teichoic, peptidoglicanul etc.)
- *Prezența de plasmide de rezistență la antibiotice*
- *Eliberare de enzime:* – *coagulaza*
  – *fibrinolizina*
  – *hialuronidaza*
  – *nucleaze termorezistente*
  – *lipaze*
  – *licitinaza A*
  – *catalaza*
  – *glicozidaza*
  – *proteaze*
  – *decarboxilaza*
  – *ureaza*

(Tabelul nr. 42 – continuare)

• *Eliberare de toxine:*	– *citolizina* – *alpha–toxina (alphahemolizina)* – *betatoxina* – *gammatoxina* – *deltatoxina* – *leucocidina* – *enterotoxine* – *toxina exfoliativă (epidermolitică)* – *toxina sindromului şocului toxic*

Transmiterea se face aerogen, digestiv sau cutaneo–mucos, prin contact direct sau indirect, germenii având o mare rezistenţă în mediu.

Meningitele sunt cel mai frecvent urmarea diseminării hematogene de la un focar la distanţă, fie în cursul unor septicemii clinic manifeste, fie a unor bacteriemii infraclinice pornite de la diverse focare, chiar minore (uneori ignorate). Destul de frecvent aceste focare sunt localizate în regiunea feţei, între buza superioară şi jumătatea anterioară a scalpului, teritoriu venos drenat – prin venele supra şi suborbitare – în sinusul cavernos (cunoscute sub numele de „stafilococie malignă a feţei"), iar meningita apare ca o complicaţie a trombozei septice a sinusului cavernos. Mai rar, se pot produce prin propagarea locală de la un focar osteitic învecinat (spondilite, otomastoidite) sau chiar prin însămânţare directă din exterior (traumatic sau – mai frecvent – iatrogen în urma unor rahicenteze septice).

O situaţie particulară prezintă grefa septică a unei valve ventriculo–cardiace sau a oricărei forme prostetice de drenaj al LCR în cazurile de hidrocefalie internă, când poate fi incriminat orice tip de stafilococ, patogen sau nu, chiar de tip saprofiticus.

Tabloul clinic

Meningita se înscrie printre formele cele mai severe, asemănătoare prin evoluţie şi prognostic, meningitelor pneumococice. Predomină sindromul inflamator şi encefalitic, cu apariţia frecventă a manifestărilor neurologice (convulsii, pareze) şi letalitate mare. Uneori pretează la confuzii cu meningitele meningococice însoţite de meningococemie, datorită asocierii precoce a unui sindrom de coagulare diseminată intravasculară şi chiar a fenomenelor de şoc infecţios.

Diagnosticul pozitiv poate fi sugerat de recunoaşterea la examenul clinic a unui tablou de septicemie stafilococică (vezi capitolul „Septicemii") sau prin identificarea unei porţi de intrare sugestive. Cel mai uşor diagnostic se susţine în faţa unei stafilococii maligne a feţei cu tablou de tromboză de sinus cavernos (când figura bolnavului este marcată de protruzia globilor oculari, edem palpebral imens şi secreţii purulente conjunctivale).

Confirmarea este dată de laboratorul bacteriologic, prin vizualizarea stafilococilor în LCR (cu identificare facilă prin aspectul

morfologic de coci Gram pozitivi în grămezi neregulate) şi, mai ales, prin cultivarea din LCR şi uneori şi din sânge sau alte focare metastatice.

De foarte mare importanţă este verificarea in vitro a sensibilităţii la antibiotice, ştiind că cele mai uzuale preparate antistafilococice nu au o penetraţie satisfăcătoare în LCR (Oxacilină, Gentamicină, macrolide, cefalosporine de generaţia I sau II, lincosamide etc.). În această situaţie se va recurge la asocieri de **Rifampicină cu Oxacilină sau Nafcilină** (soluţie terapeutică recomandată de autorii americani), cu o **cefalosporină de generaţia III sau cu Ciprofloxacină sau cu Cotrimoxazol,** iar în perspectiva nenorocită a unui germen de spital (plurirezistent) se va recurge la antibiotice de rezervă **(Vancomicină şi Tienam sau Meropenem).**

Durata tramamentului este de cel puţin 14 zile, frecvent până la 21 de zile, în funcţie de evoluţia clinică şi biologică.

Cazurile secundare trombozei de sinus cavernos necesită un tratament şi mai lung, la care se asociază o terapie anticoagulantă sau antiagregantă de lungă durată, involuţia clinică fiind foarte lentă (peste 1–2 luni).

În cazurile de grefă bacteriană pe material prostetic se impune înlocuirea chirurgicală a valvei, sterilizarea acesteia pe loc fiind imposibilă.

Tratamentul patogenic antiinflamator steroidic trebuie asociat cât mai precoce, pentru a mări şansele de supravieţuire sau de vindecare.

În cazurile de CID se recomandă heparinizare precoce.

Profilaxia

Se impun măsuri elementare de igienă personală, de îngrijire corectă a oricărei leziuni stafilococice, cât de mici şi puţin ameninţătoare ar părea la început, pentru a evita diseminarea hematogenă a germenilor. Atenţie specială trebuie acordată leziunilor specifice la faţă, care intră în categoria de risc de „stafilococie malignă a feţei".

III.7. ALTE CATEGORII DE MENINGITE BACTERIENE

III.7.1. Meningitele purulente fără germeni vizibili

Peste 35–40% dintre meningitele cu LCR purulent rămân fără diagnostic etiologic,de certitudine, explicaţiile acestui fapt fiind multiple:

– în cele mai multe cazuri, la vârsta tânără reactivitatea inflamatorie este foarte puternică, astfel că sindromul inflamator biologic (febra şi semnele însoţitoare) şi de iritaţie meningee sunt foarte prompte şi intense, aducând frecvent pacientul la medic încă din primele ore de suferinţă, înainte ca înmulţirea germenilor în spaţiul subarachnoidian să fie suficient de mare pentru vizualizare *(meningite paucibacteriene);*

– în alte cazuri se înregistrează o primă tentativă terapeutică cu antibiotice, de la primele semne specifice de îmbolnăvire. Departe de a fi benefică, această terapie oarbă este de cele mai multe ori ineficientă, fie prin spectrul de acțiune nu întotdeauna corespunzător, cât mai ales prin dozele total insuficiente pentru jugularea cu adevărat a infecției. Se realizează doar o „mascare" a etiologiei iar aceste meningite au fost botezate *„decapitate"* (mai ales când și reacția inflamatorie poate fi mai slabă, aspectul LCR putând să nu mai fie purulent ci opalescent sau clar);

– în sfârșit, există și cazuri de meningite care au evoluat în doi timpi, intrând în categoria de *meningite secundare.* Într-o primă fază poate fi vorba de un focar supurativ de vecinătate a leptomeningelor, cerebral – cel mai des – sau osteitic, perioadă în care se instalează cu prioritate sindromul inflamator și parțial cel de iritație meningeană (prin iritația de vecinătate), pentru ca însămânțarea bacteriană a leptomeningelor să survină mai târziu, suficientă pentru a determina aspectul purulent (sau cu predominanță a polinuclearelor neutrofile), dar fără să fie vizibili germenii în cauză.

Principala problemă în aceste situații este alegerea tratamentului corespunzător, cunoscând imperativul de urgență terapeutică maximă.

În alegerea antibioticelor se vor avea în vedere:

–*probabilitatea unei anumite etiologii* în baza criteriilor clinice (prin depistarea unor suferințe actuale ce pot fi punct de plecare pentru însămânțarea meningelor, cum ar fi supurații sau dureri otice la apăsare, sinusale, respiratorii sau cutanate) și epidemiologice (vârsta pacientu-lui, statusul imunologic, argumente epidemiologice și anamnestice – în ceea ce privește existența unor porți de intrare posibile, consu-mate înainte de debutul aparent al meningitei);

– se va recurge cu prioritate la *investigația imagistică* de tip computer–tomografic, pentru depistarea unor eventuale leziuni vizibile de vecinătate, ca și la *examinări atente ORL și neurologic;*

– din cauza coeficientului de incertitudine fie etiologică, fie de sensibilitate față de antibiotice, *se vor prefera asocieri de antibiotice* – dintre cele cu penetrație foarte bună a spațiului subarachnoidian (de ex. **Ampicilină și Cloramfenicol, Penicilină și Cloramfenicol, Penicilină și Cotrimoxazol, Rifampicină și Cotrimoxazol)** sau se va opta pentru o cefalosporină de generația III-a (**Ceftriaxonă, Cefotaximă sau chiar Ceftazidimă).**

Dozele folosite se vor înscrie la nivelurile mxime recomandate în aceste situații.

Durata terapiei trebuie să confere siguranță terapeutică, chiar și pentru eventualitatea unor germeni mai puțin sensibili ÷ de aceea va fi de cel puțin 2 săptămâni; excepție vor face cazurile cu evoluție rapid bună, clinică și biologică, în care, în funcție de normalizarea LCR, se poate reduce durata la 10–14 zile.

De regulă se va asocia un tratament patogenic antiinflamator (steroidian) și depletiv, pentru a grăbi remisiunea clinică și a preveni complicațiile și sechelele posibile.

III.7.2. Meningitele pe teren imun deprimat

Meningitele pe teren imun–deprimat merită o atenție particulară prin existența unor dificultăți de diagnostic și/sau terapeutice, consecutive incapacității manifeste de apărare din partea organismului gazdă.

Este vorba de cazurile de infecții secundare în cursul evoluției unor stări de mare depreciere imună prin boli anergizante (malnutriție, alcoolism avansat, carcinomatoze, diabet zaharat, ciroze hepatice, asplenii), dar mai ales prin boli sau situații care afectează specific mecanismele de apărare specifică celulare sau humorale (congenitale – rare, sau dobândite – cazul SIDA – în primul rând, dar și al limfoamelor și leucozelor limfoide acute și cronice, a tratamentelor citostatice forte, a imunopusresiei pentru transplant de organ sau în cursul unor boli severe autoimune, a bolii de iradiere etc.).

În primul rând suferă diagnosticul, care devine dificil în toate etapele sale:

– *diagnosticul de boală* suferă prin aceea că exprimarea primară a sindromului meningean poate fi atenuată sau întârziată prin reactivitatea scăzută: febra poate lipsi sau să fie mică, manifestările de iritație meningee să fie de intensitate redusă, astfel încât să nu atragă atenția la un examen superficial, iar simptomatologia asociată (grețuri, vărsături, curbatură, cefalee, astenie etc.) să fie puse în seama afecțiunii de bază;

– *diagnosticul etiologic* sau chiar numai de încadrare într-o categorie etiologică este frecvent perturbat sau determină confuzii dintre cele mai grave, cu consecințe majore:

• lipsa de reactivitate inflamatorie poate determina meningite bacteriene cu LCR aparent clar;

• pot apărea în discuție o serie de germeni rar întâlniți în etiologia meningitelor pentru categoria de vârstă a pacientului (de ex. bacili Gram negativi la tineri sau adulți) sau chiar rar implicați în genera (fungi, micobacterii atipice, protozoare);

– pot apărea *meningite de cauză neinfecțioasă* prin metastazarea hematogenă a leptomeningelor în cursul unor neoplazii sau leucoze, sau chiar prin iritație medicamentoasă – cazul unor medicații citostatice, în special administrate intratecal;

– în toate aceste situații *diagnosticul de laborator este esențial,* atât pentru vizualizarea, cât mai ales pentru izolarea și identificarea agentului cauzal și verificarea în continuare a sensibilității la antibiotice.

Evoluția cazurilor, chiar a celor foarte bine tratate, este mult prelungită cu tendința de a nu răspunde complet la tratament, de a prezenta recăderi sau de a se transforma în meningite cronice.

Tratamentul este mult mai dificil:

– în primul rând este obligatorie terapia antibiotică asociată cu două sau trei antibiotice active în spațiul subarachnoidian, la doze uzuale;

– durata terapiei este cu mult mai lungă – fără a se putea oferi scheme–model, se va avea în vedere evoluția clinică și biologică;

– se recomandă monitorizarea atentă a evoluției sub tratament, prin puncții lombare repetate și controlul eficienței terapeutice (ideal chiar a concentrației de antibiotic), singurul criteriu corect de apreciere a răspunsului la tratament;

– pentru a evita recăderile se obișnuiește prelungirea administrării pe toată durata de risc, cu un singur antibiotic, ales pentru acțiunea dovedită, toleranța bună și lipsa de toxicitate cumulativă;

– în măsura posibilului se va avea în vedere corectarea terapeutică a deficienței imune, fapt ce ar fi în măsură să contribuie și la succesul terapiei meningitei.

IV. MENINGITELE HEMORAGICE

Meningitele hemoragice sunt meningite bacteriene caracterizate prin prezența sângelui în LCR.

În funcție de cantitatea sângelui prezent, dar și de vechimea acestuia în LCR, culoarea poate varia de la simpla modificare în roz a aspectului LCR, de obicei cu scăderea transparenței (cele mai frecvente), până la roșu intens ca de sânge total. Uneori, din cauza degradării prin învechire a hemoglobinei (libere secundar hemolizei) către biliverdină, LCR poate avea aspect xantocrom (gălbui).

Prototipul meningitelor hemoragice este meningita cărbunoasă, dar pot intra în discuție și alte etiologii:

– meningita pneumococică (rar, nu mai mult de 0,5–1% dintre cazuri);

– meningita tuberculoasă (relativ frecvent);

– foarte rar, meningita cu *listeria monocitogenes.*

Diagnosticul acestor meningite comportă trei etape:

– diagnosticul diferențial față de accidentul de puncție;

– diagnosticul diferențial față de hemoragia subarachnoidiană sau cerebromeningeană;

– diagnosticul de confirmare (inclusiv etiologică).

1. Se poate deosebi cu ușurință de accidentul hemoragic de puncție, chiar din timpul puncției rahidiene, prin aceea că:

– LCR nu se clarifică pe măsura scurgerii pe ac;

– pata pe cearceaf rămâne udă uniform;

– nu coagulează în flaconul de recoltare.

Prin aceste caractere poate fi confundată – ceea ce se întâmplă de cele mai multe ori – cu hemoragia subarachnoidiană.

2. Deosebirea față de hemoragia subarachnoidiană se poate face doar în urma prelucrării în laborator a LCR:

– nu se poate conta pe reacția Pandy și pe titrul albuminelor, acestea fiind de regulă modificate și în hemoragia meningeană, prin simpla contaminare cu sânge a LCR;

– glicorahia poate fi definitorie doar dacă, în ciuda prezenței sângelui de orice cauză ar fi, *se menține scăzută semnificativ față de nivelul glicemiei.* Din cauza întârzierii cu care poate fi determinată biochimic, nu are mare valoare diagnostică.

Se recurge la numărătoarea elementelor celulare nucleate (în camera de numărat, după o prealabilă hemoliză cu 2–3 picături de acid acetic glacial la 10 pic. de LCR) și la aprecierea – pe sedimentul colorat May–Grumwald–Giemsa a **proporției polinuclearelor.**

Orice creștere peste 600–800 elemente /mmc și – mai ales – predominanța polinuclearelor neutrofile peste 80% orientează diagnosticul către o meningită hemoragică (în cazul celei pneumococice sau cărbunoase, în care sângele poate fi prezent în cantitate mare).

3. Confirmarea se face numai prin vizualizarea germenilor pe frotiurile colorate Gram sau cu albastru de metilen (sau alte colorații bacteriologice speciale) și prin izolarea lor în culturi.

De aceea, pentru a nu risca astfel de confuzii, în orice situație de LCR hemoragic, însămânțarea pe medii de cultură este obligatorie.

Evoluția acestor meningite este una dintre cele mai grave, de multe ori ajungându-se la deces din primele 48–72 de ore de evoluție, chiar în cazurile de tratament intensiv. Letalitatea poate depăși 80%, în special la persoanele vârstnice.

IV.1. MENINGITA CĂRBUNOASĂ

Reprezintă una dintre cele mai grave forme de evoluție a infecției cărbunoase, fiind consecința evoluției septicemice a bolii (pentru detalii se va vedea capitolul „Antrax").

Poarta de intrare poate fi o leziune cutanată cunoscută sub numele de „pustulă malignă". De cele mai multe ori, în urma încercărilor empirice sau mai calificate de incizie sau drenaj a acesteia, se produce descărcarea iatrogenă de germeni în circulație, cu evoluție dintre cele mai grave – fie către un tablou de septicemie, fie către o meningită hemoragică.

Mai rar, meningita poate apărea ca o determinare secundară a cărbunelui intern, poarta de intrare fiind respiratorie sau digestivă.

Indiferent de mecanismul de producere, meningita cărbunoasă este letală în 100% dintre cazuri, nici un tratament, oricât de precoce și intensiv, nereușind până în prezent recuperarea vreunui bolnav.

Diagnosticul este precizat de cele mai multe ori postmortem, fie din cauza confuziei cu hemoragia subarachnoidiană cataclismică, fie din cauza evoluției letale rapide (în 12-24 de ore) înainte ca să poată fi obținute toate rezultatele investigației bacteriologice. Simpla prelucrare a LCR, cu centrifugare și colorare a frotiurilor pentru germeni, poate stabili diagnosticul în primele ore de la prezentarea bolnavului, dar această performanță nu schimbă prognosticul infaust.

Singurul tratament posibil este cel profilactic:

– evitarea infectării;

– evitarea complicării septicemice sau bacteriemice a leziunilor cutanate - prin interzicerea încercărilor de rezolvare chirurgicală a pustulei maligne.

V. MENINGITELE CU EOZINOFILE

Sunt extrem de rare, numărul cazurilor raportate până în prezent fiind de ordinul zecilor în toată lumea. Primul caz descris a fost în 1929.

În concepția etiopatogenică actuală, aceste meningite sunt expresia invaziei la nivelul SNC a unor paraziți (metazoare).

Clasic este vorba de *Angiostrongylus cantonensis*, care infestează omul în urma consumului de moluște crude sau de legume spălate cu apă contaminată cu larve. Este răspândită în Extremul Orient și insulele din Oc. Pacific și Indian, dar au fost raportate cazuri similare și în Africa de Nord, Ins. Caraibe și Europa, inclusiv la noi în țară, de către C. Arseni și D. Chimion (cit. de Voiculescu M.). În această formă etiologică predomină manifestările generale cu febră, rareori și cu unele manifestări neurologice (pareze), în timp ce sindromul meningean este moderat cu evoluție de tip subacut sau cronic, cu vindecare spontană fără sechele. Frapează eozinofilia persistentă în sânge, regăsită și în LCR, unde eozinofilele depășesc 25% din celulele prezente (dintr-un total de câteva zeci sau sute/mmc).

În regiunile Asiei de sud-est un tablou similar cu eozinofile în LCR mai este produs și de infestarea cu *Gnathostoma spinigerum*. Bolnavul prezintă în tabloul clinic dureri radiculare, hemoragie subarachnoidiană, și manifestări de tip *Larva migrans* cutanată sau viscerală, în LCR putând fi găsite și eozinofile în proporție semnificativă.

În ultimul timp a fost acuzată și *cisticercoza cerebrală*, boală ce evoluează și cu manifestări precoce meningiene, dar și cu sindrom de hipertensiune intracraniană, și chiar manifestări neurologice de localizare ca în sindroamele expansive intracraniene. Diagnosticul este tributar examinării imagistice (CT sau RMN), dar cu confirmare serologică ulterioară.

Alte cazuri descrise în literatură prezentau mai puțin meningite de sine stătătoare cât mai ales modificări ale LCR interpretate ca

reacții meningiene în cadrul unor parazitoze sistemice, cu sau fără eozinofilie în sângele periferic (*Schistosoma, Paragonimus Westermani, Echinococcus, Strongyloides stercoralis*).

VI. MENINGOENCEFALITA TUBERCULOASĂ

Meningoencefalita tuberculoasă reprezintă una dintre cele mai grave forme de afectare tuberculoasă extrapulmonară a cărei evoluție, în absența tratamentului, este invariabil letală, cu mult mai rapid decât orice altă localizare.

Definiție

Este o meningită produsă de bacilul Koch și caracterizată printr-o evoluție subacută sau cronică cu sindrom de hipertensiune intracra-niană și de iritație meningeană intense, sindrom inflamator moderat și asocierea de regulă și precoce a unor manifestări neurologice sugestive ca afectări de nervi cranieni sau glob vezical, cu mare va-loare diagnostică orientativă.

Etiologie

Mycobacteria tuberculosis și, foarte rar, *M. bovis*. (foarte rar, în Africa pot exista și cazuri de infecție umană cu *M. africanum*).

Este un germen parazit obligatoriu intracelular, imobil, cu morfologie de bacil, având un perete foarte bogat în structuri lipidice (25%, față de 0,5-3% cât posedă ceilalți germeni patogeni cunoscuți), ce fixează fuxina la temperatura de fierbere pe colorația specială Ziehl-Nielsen (proprietate caracteristică tradusă prin termenul de acid-alcoolo-rezistență). În alte țări (SUA) se preferă colorația cu fluorochromrodamină-auramină ce se citește în lumină fluorescentă.

Conținutul lipidic bogat al peretelui celular pare a conferi germenului anumite caractere de patogenitate (ex. sulfolipidul protejează de fagocitoză și inhibă activarea macrofagelor și eliberarea consecutivă de melocule cu acțiune antimicrobiană).

Se cultivă greu, pe medii speciale (Löwenstein-Jensen) în atmosferă de CO_2 la 37 de grade în circa 4-6 săptămâni (timpul de dublare a coloniilor este de peste 18 ore). În ultimii ani au fost lansate medii speciale (cu sursă de carbon radioactiv de tip radiometric BACTEC), ce permit o identificare mult mai rapidă în culturi, în 1-2 săptămâni. Pentru identificarea bK. în mediile biologice se recurge mai des la tehnici imunenzimatice (ELISA) sau de multiplicare ADN prin PCR sau probe genetice.

De reținut este faptul esențial că, în absența dotărilor moderne, confirmarea diagnosticului etiologic se obține cu foarte mare întârziere față de momentul terapeutic optim.

Epidemiologie

Infecția tuberculoasă este cunoscută în toată lumea. *Rezervorul de infecție* este strict uman, în ciuda faptului că boala poate fi reprodusă și la alte animale (primate, cobai etc.). Pentru M. bovis rezervorul este bovin.

Contagiozitatea este condiționată de existența unor leziuni deschise respiratorii, mai rar extrapulmonare, excretorii. Calea cea mai frecventă este aerogenă, prin tuse, strănut, sau prin vorbire, când se elimină micropicături de secreții traheobronșice (se formează nuclee de picături de dimensiuni între 1 și 10 μm ce plutesc, duse de curenții de aer). Riscul de infecție este invers proporțional cu distanța față de excretorul de germeni, fiind maxim în imediata apropiere a acestuia.

A fost descrisă și infecția transcutană în urma accidentelor de inoculare cu materiale de la bolnavi, iar în situații rare poarta de intrare poate fi digestivă prin infectare cu *M. bovis* în urma consumului de lapte de la vacile bolnave.

Receptivitatea este generală, aparent mai crescută la vârstele extreme.

În plan individual, transmiterea este favorizată - în afara contactului apropiat, de o sumă de factori auxiliari care scad capacitatea de apărare (statusul nutrițional și privațiunile cronice, stresul cronic, surmenajul, boli asociate - cum sunt alcoolismul, diabetul zaharat, gastrectomia, insuficiența renală cronică, neoplaziile, silicoza, sindroamele de imunodeficiență moștenite sau dobândite etc.).

Cele mai semnificative condiții favorizante în plan populațional sunt nivelul de trai scăzut și condițiile de sanitație precare.

Se apreciază că doar 5% (maximum 10% în condiții favorizante) dintre cei infectați evoluează către o formă clinică de boală aparentă.

Imunitatea este de tip celular și aparent dependentă de persistența germenului în unele leziuni stabilizate (de tip premuniție), instalată în general în formele pulmonare și extrapulmonare de infecție, cu excepția localizărilor meningiene (prin condițiile de impermeabilitate ale bariei hematoencefalice).

Patogenie și anatomie patologică

Însămânțarea leptomeningelor este aproape întotdeauna hematogenă, posibilă atât în caz de primoinfecție, cât și în cursul reactivărilor și diseminărilor secundare. Rareori este posibilă însămânțarea directă din unele leziuni osoase de vecinătate (Morbul Pott).

Leziunile sunt caracteristice, de tip granulomatos, localizate mai ales la baza encefalului, cu formare de plăci de fibrină, precoce în evoluția bolii, ce afectează și rădăcinile nervilor cranieni. Organizarea exsudatului fibrinos în evoluțiile prelungite și cronice duce la sinechii și leziuni ireversabile de hidrocefalie internă.

După majoritatea autorilor se asociază de la început și leziuni vasculare difuze (vasculită secundară) care explică în mare parte și participarea importantă encefalitică.

Tabloul clinic

Incubația poate fi foarte lungă (luni sau ani), în funcție de vârstă și condițiile biologice ale gazdei, după cum și grefa meningeană survine în cursul unei primoinfecții sau al unei reactivitări secundare.

Invazia durează mai multe săptămâni. În perioada inițială domină sindromul inflamator, care se instatează lent progresiv (rareori putând fi și mai scurtă, în 5–10 zile, în cazuri de infecție primară). Perioada de invazie este marcată de simptome generale relativ nespecifice: astenie progresivă, inapetență, sudorații nocturne importante, subfebrilitate, chiar scădere ponderală moderată. Treptat, se poate asocia lent progresiv un sindrom frust de iritație meningee cu cefalee și vărsături, din ce în ce mai intense.

Perioada de stare începe odată cu întregirea tabloului de meningită cu cefalee, fotofobie, vărsături, febră constantă, sindromul de iritație meningee putând fi deosebit de intens (ceafă „de lemn"), peste care, *în câteva zile se suprapun semne de afectare encefalitică:* torpoare, obnubilare, somnolență, neliniște, uneori agitație psihomotorie, alteori hipersomnie, stare confuzională și – frecvent – afectarea unor nervi cranieni (oculomotori cu strabism și diplopie, mai rar alți nervi, sau la nivelul trunchiului – glob vezical, mono- sau hemi-, mai rar parapareze etc.).

Din acest moment, în lipsa tratamentului corespunzător, evoluția este mai rapidă. Bolnavul intră în comă, apar complicațiile meningocerebrale descrise, ce conduc la moarte cam în 3 săptămâni de la conturarea sindromului meningean. Un tratament început cu întârziere poate împiedica decesul, dar recuperarea este parțială, cu sechele deosebit de grave neuropsihice (retard în dezvoltarea ulterioară, paralizii, focare epileptogene, hidrocefalie internă sau externă etc.).

Diagnosticul

Este dificil în marea majoritate a cazurilor, din cauza paradoxului aparent clinico–terapeutic: **exprimarea clinică nu este plenară în momentul șanselor terapeutice optime, iar când tabloul clinic și de laborator este complet, tratamentul este tardiv.**

De aceea, efortul de diagnostic este orientat spre valorificarea tuturor elementelor de probabilitate etiologică cât mai devreme în evoluția bolii:

– *anamnestic* – prin cunoașterea unor eventuale leziuni specifice în antecedentele personale patologice, iar la copii – existența unor eventuale testări la PPD și/sau revaccinări BCG sau a profilaxiei specifice cu izoniazidă.

– *epidemiologic* – existența în mediul familial sau în colectivitate a unor cazuri cunoscute de tuberculoză sau de tușitori cronici (suspecți), actuali sau în istoric.

– *clinice*

1. prin identificarea în istoric a „micilor semne proprii *„perioadei de impregnare"* a autorilor clasici, amintite în descrierea perioadei de invazie. Acestea sunt martore de infecție, indiferent unde este localizarea ei.
2. La *examenului obiectiv*, au valoare orientativă:
   – existența unor „stigmate" sau leziuni specifice pulmonare active sau cu potențial de activitate, inclusiv aspect de granulie;
   – vizualizarea unor tuberculi specifici coroidieni – la examenul fundului de ochi sau hepatici (în urma puncției–biopsie);
   – intensitatea redorii de ceafă;
   – asocierea precoce a unor afectări de nervi cranieni sau a globului vezical;
   – la copii, verificarea alergiei la PPD prin i.d.r. (importanța diagnostică scade la adult);
   – *de laborator* – hematologic, foarte importantă este accelerarea **VSH** până la 100 mm/h și peste – în antiteză cu formula leucocitară nemodificată;
   – **LCR** este clar, mai rar opalescent sau xantocrom, normo– sau hipertensiv moderat, cu *foarte multă albumină* (peste 3–5 g/1000 ml) cu reacția Pandy intens pozitivă și cu precipitare spontană la temperatura camerei, în 24 de ore de păstrare formând un *voal (văl) caracteristic. Celularitatea este puțin crescută, în jurul a 250–400* elemente celulare nucleate (dar posibil și până la 1000 sau mai mult)/mmc., în formulă predominând celulele mononucleare (limfocite) mici și mijlocii, în timp ce polinuclearele pot fi absente sau în jurul a 5%. De fapt, acest tablou descris este propriu unei etape avansate evolutiv, după circa 7–10 zile de la constituirea fazei de stare; *în realitate, LCR se modifică în timp, în* ***primele zile aspectul putând fi foarte asemănător meningitelor enterovirale*** *cu peste 400–600 elemente /mmc, cu mononucleare de aspect polimorf în jurul a 60–80% și cu polinucleare între 20 și 40%, ceea* ce poate duce la confuzii de diagnostic dintre cele mai grave (în perspectiva unui tratament antiinflamator steroidian). Biochimic, pe lângă hiperproteinorahie frapează scăderea semnificativă a glicorahiei, clorurilor, și a pH, cu acumulare de acizi piruvic și lactic.

   Pe frotiurile colorate specific (Ziehl–Nielsen) se pot vedea bacili acid–alcoolo rezistenți (cu aspect roșu în câmpul celular albastru) – dar *aceștia trebuiesc căutați cu obstinență, fiind foarte tari.* Șansele sunt mai mari dacă se cercetează prezența germenilor în voalul extras cu grije sau după proceduri de îmbogățire (flotație). Se mai pot folosi și alte tehnici de colorare (cu auramină – în lumină ultravioletă apare orange strălucitor pe fond negru) sau imun–enzimatice în LCR.
   Se efectuează culturi pe medii specifice (Löwenstein, BACTEC etc.)
3. *Investigații suplimentare – în special examenul Rx pulmonar,* dar și CT sau RMN cerebral, cu valoare mai ales în diagnosticul diferențial cu alte tipuri de leziuni. Mai rar pot confirma etiologia prin depistarea unor tuberculoame cerebrale concomitente, în curs de ramoliție.

– *terapeutice – ori de câte ori diagnosticul rămâne incert, nu se va aștepta completarea diagnosticului* ci, la simpla suspiciune, se va începe terapia specifică antituberculoasă, cu monitorizarea clinică și biologică a evoluției sub tratament. Ameliorarea astfel obținută poate confirma suspiciunea etiologică înainte să se completeze argumentația bacteriologică.

Diagnosticul diferențial

Problemele de diagnostic diferențial au fost, în mare, discutate la capitolul general de prezentare a meningitelor, dar se mai pot ridica o serie de aspecte particulare:

– eliminarea cazurilor de hipertensiune intracraniană prin tumori sau alte boli asociate la bolnavii cu mare depresie imună;

– eliminarea confuziei cu alte meningite cu LCR asemănător (fungice, cu protozoare, virale, bacteriene decapitate etc.) **(tabelul nr. 37)**;

– eliminarea din spectrul etiologic a mycobacteriilor non–tuberculoase, a căror incidență este crescută la persoanele imundeprimate (Mycobacteria *avium intracelullare, kansasii* ș.a.). Aceasta este posibilă numai prin cultivarea și identificarea germenului.

Tratamentul

Autorii clasici apreciau că un tratament început în primele 10 zile obține vindecarea completă, între zilele 10–20 poate obține vindecare cu sechele importante, iar după a 21–a zi de boală nu mai are șanse de salvare a bolnavului. Deci se impune un tratament etiologic cât mai precoce și cât mai puternic, prin asocierea de la început a patru preparate tuberculicide, majore:

– **Izoniazida (HIN),** bactericid atât pentru germenii intra cât și extracelulari, în doze de 5 mg/zi – oral (rareori se începe cu o administrare i.m);

– **Rifampicina,** bactericid față de toate tipurile de germeni, în doze de 10 mg/kg.

– **Pirazinamida,** bactericid, mai ales în combinație cu un aminoglicozid, față de toate tipurile de germeni, în doze de 20–25 mg/kg/zi (risc teratogen la gravide, când se recomandă abținere).

– **Etambutol,** bacteriostatic față de germenii intra și extracelulari, dar nu permite apariția de mutante rezistente (în doze de 20 mg/kg/zi), cu risc de efecte adverse la bolnavii renali cronici, dar putând fi administrat la gravide.

– **Streptomicină,** bactericid față de germenii extracelulari, 15 mg/kg/zi (mx. 1 g/zi la adult) i.m., preferat uneori pe considerentul unei penetrații mai bune în LCR (deși este potențial mai toxică). Este contraindicată la bolnavii renali cronici și la gravide.

Practica terapeutică a demonstrat că toleranța este mai bună în cazul administrării o dată/zi, decât în administrare fracționată.

Tabelul nr. 43 – Dozele recomandate în tratamentul tuberculozei

Preparatul	doza/zilnic	doza 3/7	doza 2/7
H.I.N.	5 mg/kg (mx. 300/zi)	15 mg/k (mx. 900/zi)	15 mg/zi (mx. 900/zi)
Rifampicina	10 mg/kg (mx. 600/zi)	10 mg/kg (mx. 600/zi)	10 mg/kg (mx. 600/zi)
Pirazinamida	15–30 mg/kg (mx. 2 g/zi)	50–70 mg/kg (mx. 3 g/zi)	50–70 mg/kg (mx. 4 g/zi)
Etambutol	5–25 mg/kg (mx. 2,5 g/zi)	25–30 mg/kg (mx. 2,5 g/zi)	50 mg/kg (mx. 2,5 g/zi)
Streptomicină	15 mg/kg (mx. 1 g/zi)	25–30 mg/kg (mx. 1,5 g/zi)	25–30 mg/kg (mx. 1,5 g/zi)

Durata administrării zilnice este de minim 2 (3) luni, după care se va continua o schemă de administrare intermitentă de tip 3 zile pe săptămână (3/7) sau 2 zile pe săptămână (2/7), dozele fiind modificate corespunzător **(tabelul nr. 43)**, pentru o durată totală de minimum 9 luni, în funcție de evoluția clinică și biologică.

Această schemă terapeutică poate fi modificată pe parcurs în două situații:

– în caz de ineficiență terapeutică (apreciată pe parcursul evoluției) sau prin cercetarea antibiogramei germenului izolat;

– în cazul unor forme de intoleranță sau de efecte adverse **(tabelul nr. 44).**

Tabelul nr. 44 – Riscul de efecte adverse și prevenirea lor în cursul terapiei antituberculoase

Preparatul	Efectele adverse	Teste de depistare	Tratament/profilaxie
H.I.N.	Nevrite periferice hepatită toxică sensibilizare	ex. neurologic control GPT/GOT	Vitamina B.6 zilnic întrerupere întrerupere
Rifampicina	hepatita toxică reacții febrile purpură (rar)	control GPT/GOT	întrerupere întrerupere întrerupere
Pirazinamida	hepatita toxică hiperuricemie	control GPT/GOT control acid uric	întrerupere întrerupere
Etambutol	nevrită optică (rară la doza de 15 mg/kg/zi) exantem	vedere colorată în verde/roșu sau scăderea acuității vizuale	întrerupere
Streptomicina	toxic acustico-vestibular nefrotoxică	audiogramă control neurologic uree/creatinină	întrerupere întrerupere

În aceste situații se va recurge la utilizarea unor preparate antituberculoase de rezervă, cum ar fi:

Ciprofloxacina sau **Ofloxacina** (în doze de 1–1,5 g/zi fracționat la 12 ore), ambele demonstrând o bună penetrație în spațiul subarachnoidian. În arsenalul preparatelor antituberculoase mai figurează și:

Capreomycina – i.m., în doze zilnice de 15 mg/zi corp (maximum 1 g/zi), într-o singură administrare;

Ethionamida – orală în doze de 15–20 mg/kg corp/zi (maxim 1 gram/zi), într-o singură administrare (eventual fracționată în 2 prize pentru o toleranță mai bună);

Cycloserina – per os, în doze de 10–20 mg/kg corp/zi, maxim 1 g/zi, eventual în 2 prize, se va lua împreună cu vitamina B.6;

Thiacetazonă – oral în doze zilnice de 2,5 mg/kg corp, maxim 150 mg/zi într-o singură administrare;

Rifambutin (derivat semisintetic de rifamicină S), cunoscut și sub numele de Ansamycină. Doza este similară Rifampicinei (10 mg/kg corp) cu un maxim de 300–450 mg/zi)

Clofazimină oral în doză zilnică maximă de 100–300 mg/zi, folosită cu precădere în tratamentul altor mycobacterii (*leprae* sau complexul MAC).

Tratamentul patogenic, cu antiinflamatorii steroidiene, se asociază de regulă pentru prima lună de terapie, eventual mai mult în cazurile diagnosticate și tratate cu întârziere.

Profilaxia meningitelor tuberculoase se suprapune în primul rând, ca profilaxie primară, cu măsurile de prevenire a infecției ca atare (vaccinarea nou-născuților cu BCG din a doua zi de la naștere, controlul periodic al alergiei la PPD cu eventuala revaccinare a celor anergici, evitarea contactelor cu pacienți cunoscuți, chimioprofilaxie concomitentă cu scoaterea din focar a celor receptivi etc.).

Profilaxia secundară a meningitei la pacienții cu o formă de tuberculoză deja contractată presupune două aspecte:

– tratament complet, și verificat din punctul de vedere al eficienței, al infecției primare, cu dispensarizare și control periodic al fostului bolnav;

– evitarea oricărei condiții de scădere a capacității de apărare imună (de exemplu o corticoterapie prelungită pentru boli intercurente), sau în cazul unei astfel de situații clinic manifeste, o chimioprofilaxie pe toată durata de risc de reaprindere a infecției stabilizate (ex. la bolnavii de SIDA).

În sfârșit, trebuie subliniat faptul că orice întrerupere prematură a terapiei riscă să determine recăderea sau recidivarea meningitei nevindecate.

Capitolul 33

ENCEFALITELE

33.1. Definiție

Encefalitele sunt un grup de boli extrem de heterogene etiologic, având comună afectarea creierului – parțială sau în totalitate, carac-terizate prin manifestări inițiale de tip inflamator peste care se instalează, dominând tabloul clinic, semnele proprii suferinței cerebrale. Pot fi letale sau pot evolua autolimitant, de cele mai multe ori vindecarea lăsând sechele psihomotorii invalidante, deosebit de severe.

33.2. Clasificări

Rareori se întâlnesc forme pure. De cele mai multe ori sunt prezente semne de afectare mai difuză și din partea altor structuri învecinate:

– leptomeningele – meningoencefalite;

– măduva spinării – encefalomielite, meningoencefalomielite;

– structuri nervoase periferice – encefalo–mielo–pioliradiculo-nevrită.

Când afectarea encefalului este inegală, afectând preponderent doar o parte dintre etajele encefalului, se poate vorbi de encefalită de trunchi, cerebelită etc., iar dacă manifestările corespund afectării dispro-porționate a substanței albe – se cheamă leucoencefalită, a substanței cenușii – polioencefalită, iar când leziunile sunt mixte, se vorbește despre o panencefalită.

O primă clasificare a encefalitelor le împarte în:

– encefalite primare (de sine stătătoare, agentul etiologic dovedind un neurotropism manifest primar și patogenitate mare);

– encefalite secundare, agentul patogen determinând inițial o altă formă a infecției; afectarea encefalului poate surveni fie prin neurotropism secundar, fie în urma unor alterări produse în organism sub acțiunea agentului patogen.

33.3. Etiologie

Lista agenților etiologici izolați în cazuri de encefalite este foarte mare **(tabelul nr. 45),** cel mai frecvent fiind vorba de virusuri, deși sindromul encefalitic poate apărea în multe alte infecții bacteriene, cu agenți infrabacterieni, fungi, protozoare etc.

Tabelul nr. 45 – Etiologia encefalitelor

Virusul	Agentul vector	Arealul geografic
ENCEFALITE PRIMARE PROPRIU–ZISE		
Flaviviridae		
Enc. St. Louis	Culex (pipiens, tarsalis)	SUA
Enc. japoneză	Culex tritaeniorhynchus	Japonia
Enc. de căpuşe	Ixodes	Europa centrală şi de Est
Enc. Murray–Valley	Culex annuliorstris	Australia
Enc. West Nile	Culex	Egipt (recent şi România)
Powasan	Dermacentor andersoni	SUA (Colorado)
Rocio	Psorophora ferox	Brazilia
Toga (Alfa) viridae		
Enc. equină de Est	Coquillettidia	SUA (Georgia)
Enc. equină de Vest	Aedes aegypti şi Culex	SUA (Washington)
Enc. equină venezueleană	Mansonia titilans	Venezuela, Trinidad
Bunyaviridae serogrup California		
Enc. de California	Aedes malanimon	SUA (California)
La Crosse	Aedes triseriatus	SUA (Wisconsin)
Jamestown Canyon	Culiseta inorata	SUA (Colorado)
ENCEFALITE PRIMARE OCAZIONALE		
Mixoviridae		
Enc. rujeolică cu incluzii		universală
Enc. urliană		universală
Enc. gripale şi paragripale		universale
Arenaviridae		
Enc. din febra de Lassa		Africa
Picornaviridae		
Enc. de poliomielită		universală
Enc. cu alte enterovirusuri		universale
Rhabdoviridae		
Enc. rabică	prin muşcătură mamifere	universală
Filoviridae		
Enc. vir. Ebola		Africa
Enc. vir. Marburg		Europa, Africa
Herpesviridae		
Enc. vir. Herpes simplex 2 (1)		universală
Enc. vir. varicelo–zosterian		universală
Enc. vir. citomegalic		universală
Enc. virus Herpes tip 6		universală
Retroviridae		
Enc. cu vir. HIV		universală
ENCEFALITE SECUNDARE		
Encefalite post eruptive, alergice		
Encefalita postrujeolică		universală
Enc. din Varicelă–zonă		universală
Enc. post rubeolică		universală
Enc. postvaccinală		universală
Sindromul Reye (vir. gripal)		universală
Encefalite prin invazie secundară a SNC		
PESS (Panencefalita sclerozantă subacută) cu virus rujeolic		
Enc. luetică (cu treponema pallidum)		
Enc. fungice (cu hystoplasma, critococcus)		
Enc. cu protozoare (malarie, toxoplasmoză)		
Enc. cu metazoare (cisticercoză)		
Enc. cu rickettsii (Febra pătată a Munţilor Stâncoşi, Tifos)		

33.4. Epidemiologie

Majoritatea encefalitelor virale primare sunt răspândite pe o arie restrânsă, arealul geografic fiind determinat de aria de răspândire a vectorului transmiţător (de obicei insecte hematofage – ţânţari, căpuşe adulte sau larve), dar şi a sectorului animal ce constituie rezervor de virus (uneori păsări, alteori mamifere mari sau mici), iar incidenţa este de obicei sezonieră – dictată de asemenea de ciclul biologic al vectorilor.

De reţinut este că vechea denumire a lor era de ARBO–viroze (de la athropode-borne).

La noi în ţară se întâlnesc destul de frecvent: encefalita rusă de primăvară–vară sau „de taigă" (în partea de nord–est a ţării), encefalita West–Nile (în Sud) şi encefalita Europei Centrale, transmisă prin căpuşe.

33.5. Patogenie şi anatomie patologică

Infecţia nu este urmată întotdeauna de encefalită şi nici măcar de stare de infecţie aparentă, numărul infecţiilor inaparente urmate de anticorpi specifici fiind cu mult mai mare. După unii epidemiologi, proporţia cazurilor inaparente poate ajunge la 1150 faţă de un caz clinic manifest (la adulţi), dar numai de circa 50/1 la copii.

Cazurile de encefalite primare recunosc un mecanism de invazie primară a encefalului, indiferent de poarta de intrare a agentului patogen, graţie unui neurotropism manifest.

Pe durata incubaţiei se acceptă o staţie intermediară de multiplicare a virusului, cel mai des la nivelul unor structuri endoteliale (sistemul reticulo–endotelial), urmată de viremie, etapă indispensabilă invaziei SNC. Aici sunt afectate în principal celulele neuronale ducând la neuronofagie, dar şi o sumă de alterări de tip inflamator (edem, microhemoragii, infiltrate de celule rotunde, demielinizare etc.).

Rareori, în encefalitele primare ocazionale apar anumite modificări definitorii unei anumite etiologii (cazul corpilor Babeş–Negri din encefalita rabică, a unor incluzii cu celule gigantice în rujeolă, sau celule multinucleate – în encefalita HIV).

33.6. Tabloul clinic

De cele mai multe ori, encefalitele primare evoluează acut, după modelul cunoscut al infecţiilor cu evoluţie autolimitantă.

Incubaţia este în general scurtă, în jurul a 1–2 săptămâni, cu limite de la 2 la 21 de zile.

Viremia este de obicei momentul primei exprimări clinice, *debutul* fiind febril, instalat brusc, cu afectare rapidă a stării generale, prin

asocierea unei stări de curbatură, cefalee, neliniște până la agitație psihomotorie, amețeli. Tabloul se completează rapid cu apariția vărsăturilor și – în multe cazuri, a unui sindrom meningean frust sau moderat.

Perioada de stare începe odată cu primele manifestări ale afectării cerebrale. Sindromul encefalitic se instalează rapid (frecvent în 12 ore) și progresiv prin stare confuzională, obnubilare până la prostrație, delir, apatie sau agitație psihomotorie, deseori convulsii, intrarea în comă fiind remarcată cam în 48 de ore de la debut. Deși tabloul clinic este dominat de afectarea senzoriului, se pot asocia și mani-festări neurologice de tip paretic, de tip extrapiramidal (cu rigiditate, tremurături), de tip cerebelos sau de trunchi (aspect clasic de „decerebrare") și nu rareori de tip piramidal, pretând la confuzii cu alte cauze localizate de comă (encefalitele pseudotumorale).

Aceasta este perioada cea mai critică a evoluției, când se produc peste 90% dintre decese. Cei ce supraviețuiesc timp de 7–10 (14) zile de comă au toate șansele să recupereze la circa 2 săptămâni de la debut, deseori mai devreme; concomitent cu scăderea febrei înregistrează și remisiunea spectaculoasă a sindromului encefalitic, cu recăpătarea stării de conștiență și intrarea rapidă în convalescență, cu recuperarea tuturor funcțiilor neuropsihice.

33.7. Evoluție și prognostic

Encefalitele primare au o letalitate mare ce poate depăși 20–25% dintre cazuri, în funcție de vârstă (mai mare la bătrâni), de starea biologică anterioară, de asocierea altor boli etc.

Supraviețuitorii pot rămâne, cam în 30% dintre cazuri, cu sechele importante neuropsihice, de la simplele tulburări de comportament, scăderea capacității profesionale (la școlari scade dramatic capacitatea de concentrare, de memorizare, de judecată, cu deteriorarea performanței școlare), instabilitate emoțională etc., până la retard psihointelectual invalidant, tulburări neurologice, reziduale (pareze, incoordonare, tremurături, leziuni de tip extrapiramidal cu rigiditate etc. sau epilepsie secundară).

33.8. Diagnosticul pozitiv

În afara unor elemente orientative de sezon și istoric al bolii (contact cu animale, campare în mediu natural – mai ales în păduri), diagnosticul este suspectat pe datele clinice, în special pe existența comei febrile survenite în stare de sănătate aparentă și cu progresie rapidă.

Examenul clinic poate întări suspiciunea prin absența sindromului meningean sau a altor cauze aparente de comă exo– sau endogenă.

Trebuie precizat că nu există elemente clinice care să sugereze intervenția unui anume agent patogen în nici una dintre encefalitele primare virale.

Laboratorul contribuie prin:

– hematologic, prin absența unui sindrom inflamator biologic (VSH, fibrinemie, proteină C normale, leucogramă nemodificată);

– LCR este clar, poate fi normo– sau ușor hipertensiv, cu constantele nemodificate (uneori câteva zeci de elemente celulare, sugerând o reacție meningeană de vecinătate), alteori cu o reacție moderată de tip inflamator, ca în meningitele virale (albuminorahie discret crescută, între 50–70 mg% cu o reacție Pandy slab pozitivă, celularitate la nivelul zecilor sau sutelor (200–500/mmc) de tip mononucleare polimorfe tinere, uneori alături de polinucleare. Glicorahia poate fi normală, *dar de cele mai multe ori este crescută* peste valoarea de jumătate din glicemie (uneori depășind chiar valoarea glicemiei), fapt explicat prin iritarea directă a centrului glicoreglării (?);

– se poate încerca izolarea virusului prin cultivarea din LCR, uneori și din sânge, pe linii de culturi celulare, cu identificarea sa ulterioară serologică. În cazurile letale se va cultiva din probele de creier recoltate din mai multe segmente cu semne de afectare macro– și microscopică;

– biopsia cerebrală este extrem de utilă în cazurile cu aparență de localizare clinică sau imagistică (ex. encefalita herpetică), posibilă doar în centre specializate de neurochirurgie; din fragmentele recoltate se vor face culturi, teste rapide de identificare prin imunofluorescență sau alte teste de tip antigen–anticorp sau de identificare ADN prin PCR;

– în epidemii, când se cunoaște deja agentul patogen, serodiagnosticul este deosebit de util prin aceea că permite *identificarea tuturor persoanelor infectate, indiferent de forma clinică a infecției* (inaparentă – cu viraj semnificativ de anticorpi în stare de sănătate deplină sau forme nonencefalitogene de boală). Cazul recent al meningoencefalitei cu virusul West–Nile din partea de sud a țării noastre este un astfel de exemplu de diagnostic serologic;

– explorarea imagistică – prin tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară, la internare și chiar repetată pe parcursul evoluției – are o deosebită valoare de diferențiere, de infirmare a altor cauze de comă febrilă.

33.8.1. Diagnosticul diferențial

Trebuie să elimine, încă din primele momente:

– stările frecvente de afectare nespecfică a funcțiilor cerebrale secundar unor alterări metabolice de alte cauze în organism:

– convulsiile febrile frecvente la copii;

– starea stuporoasă a bătrânilor prin arterioscleroză cerebrală avansată;

– encefaloze în cursul unor boli febrile acute la orice vârstă, inclusiv în boli virale (gripă, rujeolă, varicelă, oreion) sau bacteriene

(pneumonii, septicemii etc.), prin însumarea unor alterări (vasodilatație și hiperpermeabilizare ce pot duce la edem cerebral, hipoxie, acțiunea toxică directă a agenților patogeni);

– come endogene în cursul unor boli cronice (insuficiență renală, hepatică, diabet zaharat), decompensate în cursul unor infecții febrile intercurente sau chiar endocrine;

– meningite virale, bacteriene cu LCR clar și chiar tuberculoase (prin datele de laborator);

– procese „înlocuitoare de spațiu" de diverse cauze (tumorale, vasculare sau chiar infecțioase de tipul abceselor cerebrale sau tuberculoamelor, sifiloamelor, chisturilor etc.);

– stări toxice exogene (de la beția acută voluntară sau iatrogenă la alte stări toxice, cel mai frecvent medicamentoase).

33.9. Tratament

Până în prezent nu se cunoaște vreun tratament etiologic eficient.

Singura encefalită primară ce răspunde parțial la tratament intensiv cu Acyclovir i.v. este encefalita herpetică (tratată mai departe).

Se va încerca în orice situație un *tratament intensiv antiinflamator și depletiv*, cu steroizi de bună penetrare cerebrală (Dexamethason, Betamethason, în lipsă chiar și hemisuccinat de hidrocortison) sub protecție de antibiotice – ca profilaxie a complicațiilor de suprainfecție bacteriană (cefalosporine de generația a III-a, Tienamicină, Cloramfenicol). Dozele se vor situa la nivelul maxim recomandat /kg corp și pe o durată variabilă dictată de evoluție – uneori săptămâni și luni pentru recuperarea cât mai completă neuropsihică a pacienților supraviețuitori.

Alpha-interferonul a fost încercat în unele cazuri de encefalită japoneză – dar rezultatele nu au confirmat speranțele.

În toate cazurile de comă se va recurge la monitorizarea ventilatorie și circulatorie, întreținerea echilibrelor acidobazic, hidroelectrolitic, azotat, al glicemiei etc., posibile doar în secții specializate de terapie intensivă.

Se va acorda o atenție maximă prevenirii infecțiilor intercurente nosocomiale (izolare riguroasă de alți pacienți), cutanate (igiena și protecția tegumentelor mai ales în zonele de presiune hipostatică) și mucoasă (mai ales genitourinară). Se va avea grijă să nu se producă pneumonii de aspirație a lichidului de vomă sau în cursul încercărilor de alimentare.

În cazul sechelelor, tratamentul recuperator este relativ puțin eficient. Se va recurge la vitamino–terapie B, la lecitină, encefabol sau alte neurostimulente în cazurile de deficit intelectual mare și – în special – la tehnici de reeducare psihomotorie a vorbirii și chiar a handicapului motor ce se poate instala în timp.

I. ENCEFALITA HERPETICĂ

Definiție

Este o encefalită acută necrotizantă, produsă aproape exclusiv de tipul 1 al virusului herpetic simplex (cu excepția infecției neonatale produsă de la mamă cu virusul herpetic tip 2), deosebit de severă, marcată de o mortalitate dintre cele mai mari în rândul encefalitelor primare (peste 70%), iar în caz de supraviețuire determină sechele neuropsihice importante.

Etiopatogenie

Virusurile herpes simplex sunt virusuri DNA cu dimensiuni între 150–200 nm, constituite dintr-o nucleocapsidă de 100 nm (formată din 162 capsomere de structură proteică), acoperită de „tegument" (strat de structură proteică amorfă de origine virală) și de o anvelopă lipoproteică, în dublu strat, derivată din membrana celulei gazdă în care s-a reprodus virusul respectiv.

Grupul herpes simplex cuprinde virusurile de tip 1, tip 2 și tip 6.

Aderarea virusurilor la membrana celulei gazdă este determinată de anumite structuri glicoproteice de la nivelul anvelopei virale „spikes", indispensabile și etapei ulterioare de penetrare în continuare în celulă. Capacitatea infectivă a virusului se pierde rapid sub acțiunea deter-genților, solvenților chimic, căldurii, uscăciunii, variațiilor extreme de pH și a unor enzime proteolitice.

Există o susceptibilitate cu totul particulară a tipurilor de virus pentru anume căi de transmitere și exprimare clinică regională:

– tipul 1 se transmite prin salivă, sărut și dezvoltă obișnuit herpesul labial sau periorificial facial;

– tipul 2 se transmite prin contact sexual și rămâne de obicei localizat în această regiune.

Caracteristica biologică majoră a acestor virusuri este capacitatea de a dezvolta infecții persistente pe viață:

– **primoinfecția** *este cel mai des asimptomatică și are loc de la vârste mici* – dar este posibil să se manifeste și foarte zgomotos, cu fenomene inflamatorii intense locale – la nivelul placardului eruptiv caracteristic – și generale;

– în ciuda anticorpilor circulanți și a formelor de imunitate celulară, *infecția persistă sub formă latentă la nivelul neuronilor senzitivi* tributari locului de primoinfecție. Pe toată această perioadă virusul nu se replică, iar persoana respectivă nu este contagioasă;

– **reactivările** *ciclului replicativ intracelular sunt urmate de migrația virusului pe fibrele nervoase până la nivel cutaneo–mucos, unde se va reproduce în continuare în celulele spinoase, cu formarea rapidă a leziunii caracteristice, contagioase.* Reactivările pot surveni spontan, dar mai ales sub acțiunea unor factori diverși (cei mai cunoscuți fiind interferența cu infecții febrile bacteriene – cazul pneumococului,

meningococului, *salmonellelor* etc., expunerea la razele actinice și ultraviolete solare, stresul emoțional, ciclul menstrual ș.a.).

Leziunea caracteristică este identică pentru ambele tipuri, dar și cu cea produsă de virusul varicelo–zosterian. Ca urmare a reproducerii în celulele spinoase ale pielii și mucoaselor, se formează celule balonizate, edematoase, cu disruperi de membrană și formarea inițială a unei *papule*, rapid transformată în *veziculă*, iar după invazia de celule inflamatorii, de *pustulă*, care, ulterior, determină o *crustă* ce se va elimina fără cicatrice. Întregul ciclu durează în medie 7–10 zile.

Leziunea este de obicei nedureroasă, dar poate fi incomodă la solicitarea mecanică a zonei afectate.

Pe mucoase, în mediul umed, veziculele se macerează rapid formând ulcerații superficiale rotunde–ovalare, cunoscute și sub denumirea generală de „afte" (prin alăturare putând avea aspect policiclic), dureroase la solicitare și care epitelizează fără urmă în același interval.

Infecția cu virusul tip 6 se produce la vârstă fragedă (între lunile 6 și 24 de viață) și determină o infecție inaparentă în majoritatea cazurilor. La o parte dintre copii poate da o boală febrilă simplă și – într-o minoritate de cazuri, o boală febrilă cu exantem cunoscută ca „rozeola infantum" sau „exhanthem subitum" (sau „boala a VI-a" a autorilor clasici) ce a fost deja prezentată.

Tabelul nr. 46 – Forme clinice ale infecției cu virusul herpes simplex (VHS)

Forma clinică	Tipul de virus 1	2
Infecție primară manifestă		
gingivostomatită acută	1	excepțional
faringoamigdalită acută	1	rar (după sex oral)
keratoconjunctivită acută	1	
infecție neonatală	1 (30%)	2 (70%)
Infecției recurențială		
herpes labial	1	
keratită herpetică	1	
Infecție primară sau recurențială		
herpes cutanat superior (gladiatorum)	1	
herpes cutanat inferior		2
herpes al membrelor superioare	1	2
herpes pe piele bolnavă (exeme cronice)	1	2
panarițiul herpetic	1	2
Exema herpeticum	1	
herpes genitalis	1 (30%) (după sex oral)	2 (70%)
encefalita herpetică	1	posibil neonatal
meningita herpetică	posibil	2
infecție diseminată pe teren imun deprimat	1	2

Tabloul clinic

Printre multiplele manifestări clinice ale infecției herpetice **(tabelul nr. 46)**, encefalita poate surveni, atât în urma unei primoinfecții cât și a unei infecții persistente recidivante (în proporție de 50% din fiecare situație). Se dezvoltă o encefalită acută, *asimetrică, ce interesează inițial cortexul orbito–fronto–temporal și sistemul limbic.*

Pe lângă semnele clinice ale oricărei encefalite primare, în perioada inițială, precomatoasă, se regăsesc semnele clinice proprii localizării amintite a leziunilor necrotice: anosmie, pierderea memoriei, defecte de vorbire – mai ales afazie senzorială, halucinații olfactive și gustative, tulburări de comportament, ca și convulsii focale.

Evoluția poate fi rapidă, cu reflexe asimetrice, paralizii focale, hemipareze și comă. Alteori, evoluția este de la început mai lentă, cu manifestări inițiale de boală febrilă nespecifică de intensitate medie, peste care se suprapun, la început intermitent, apoi în completarea tabloului clinic, tulburări de comportament alternând cu letargie sau somnolență; pot apărea pusee de psihoză acută sau *delirium tremens* înainte de instalarea fenomenelor neurologice localizatoare, a convulsiilor și a comei.

Mare parte din tabloul clinic este determinat de edemul cerebral și unele dintre manifestări pot fi reversibile.

LCR arată de obicei o pleiocitoză moderată, cu prezența atât a mononuclearelor cât și a polinuclearelor, cu o hiperproteinorahie moderată, glicorahie normală și – uneori – cu un număr relativ important de hematii.

Virusul este rareori izolat din LCR, de aceea se recurge de regulă la biopsie cerebrală.

Tratamentul precoce și intensiv cu Acyclovir 30 mg/kg corp/zi în perfuzii i.v. la 8 ore, pentru o durată de 10 zile, este singurul tratament etiologic cu șanse de a stopa evoluția sau de a diminua sechelele. Este unanim acceptat faptul că acest tratament poate reduce morbiditatea și mortalitatea prin encefalite herpetice. La această terapie etiotropă se adaugă toate celelalte măsuri terapeutice descrise.

Alte antivirale încercate nu au dat satisfacție (Vidarabina, Citarabina etc.).

II. ENCEFALITELE DE CĂPUȘE DE PE TERITORIUL ȚĂRII NOASTRE

II.1. ENCEFALITA CU VIRUSUL WEST–NILE

Cu răspândire în partea de sud a țării, a fost deja prezentată la capitolul meningitelor virale, manifestându-se ca o entitate clinică mixtă, de meningoencefalită. Deși infecția exista infraclinic în acest areal – dovadă existența anticorpilor protectori la 16–19% din populație, forme clinice caracteristice au apărut abia în ultima epidemie din vara–toamna anului 1996, prin intermediul țânțarilor, ca vector al virusului.

II.2. ENCEFALITA DE TAIGA

În nordul țării, dar și în alte regiuni subcarpatice (bazinul Munților Apuseni, Munților meridionali, în depresiunea centrală etc.), au fost semnalate cazuri de ***encefalită de taiga (sau „rusă de primăvară–vară")*** și cazuri de ***encefalită din arealul Europei Centrale,*** infecția fiind transmisă prin intermediul căpușei *Ixodes persulcatus*, respectiv *Ixodes ricinus*.

Și în aceste cazuri, existența anticorpilor specifici la populația sănătoasă, variind după regiune între 2–6% și 26%, atestă existența endemică a infecției în forme inaparente.

Rezervorul de virus este animal, prin rozătoarele sălbatice mici, unele mamifere și chiar păsări la care viremia se poate prelungi multe zile.

Transmiterea se poate face prin înțepătura căpușei care inoculează, cu această ocazie, virusul, dar se acceptă și posibilitatea transmiterii neparenterale, prin consum de lapte crud, infectat, sau prin inhalare de praf contaminat.

Receptivitatea este generală.

Tabloul clinic

Formele clinice predominante ale infecției sunt cele inaparente, urmate, ca frecvență, de manifestările de boală febrilă nespecifică, în timp ce forma encefalitică este rară.

Encefalita evoluează cel mai des bifazic. Într-o primă fază de 3–4 zile domină sindromul febril, pseudogripal (corespunzând perioadei de viremie), după care urmează faza de localizare în SNC, cu mani-festările descrise de encefalită, de obicei reversibilă în următoarele 3–7 zile.

Evoluția encefalitei de căpușe din Europa centrală este apreciată ca ușoară, cu recuperare frecvent totală, sechelele fiind rare, iar letalitatea se înscrie între 1–4%, spre deosebire de encefalita rusă, care dă o letalitate de peste 30% și numeroase sechele în cazul supraviețuitorilor.

Infecția lasă imunitate specifică durabilă.

Tratamentul este patogenic și de susținere a organismului, neexistând tratament etiologic.

II.3. ENCEFALITA LETARGICĂ

Este o formă „istorică" de encefalită, care a circulat în Europa și în România începând de prin anii 1915–1917 și a fost descrisă prima dată de von Economo la Viena. Epidemia s-a extins în toată Europa, afectând până prin 1930 zeci de mii de bolnavi. După această dată boala a apărut cu totul sporadic, ultimele cazuri semnalate la noi datând din 1977.

Etiologia a rămas necunoscută, deși este creditată ca fiind virală, în baza aspectelor epidemiologice și histopatologice.

Epidemiologic, au fost remarcate unele particularități:
– afectarea predominantă a tinerilor (rareori copii sau bătrâni);
– transmitere probabil aerogenă, prin picături de secreții respiratorii;
– predominanță în sezonul rece de iarnă–primăvară.

Histopatologic, leziunile au fost mai ales subcorticale, în ganglionii mezencefalici, cerebel, afectarea corticală și spinală fiind mult mai rare;

Clinic, boala evoluează pe model autolimitant, având:
– incubație între 5–15 zile;
– xdebut brusc, febril, cu manifestări mixte meningoencefalitice (cefalee, vome, dar și somnolență progresivă până la o stare letargică). Somnul se menține profund, pe durată de zile și chiar săptămâni.

Au fost descrise și alte manifestări, psihice (halucinații, agitație, tulburări de comportament etc) și neurologice, mai ales motorii (mioclonii, automatisme) sau extrapiramidale (rigiditate).

Evoluția este marcată de o rată mare a mortalității (1/3 dintre cazuri). O altă treime se recuperează cu sechele (cea mai cunoscută fiind parkinsonismul postencefalitic) și doar o parte, în jur de 30% dintre bolnavi, se vindecă fără urme.

Diagnosticul este retroactiv.

Prin „dispariția" sa în ultimii peste 50 de ani, nu s-au înregistrat progrese privind etiopatogenia, diagnosticul, tratamentul sau profilaxia bolii.

II.4. ENCEFALITA RABICĂ

Este forma obișnuită de manifestare a infecției rabice la om și animale (cu mici excepții). Invazia encefalului se produce lent, prin fixarea de la început a virusului inoculat la nivelul plăgii produse prin mușcătură (rareori prin alte modalități – ca transplantul de cornee) pe tecile nervoase ale nervilor denudați și migrația sa lentă către pericarionul final din encefal. Virusul are capacitatea de a traversa sinapsele.

Boala va fi prezentată separat. Evoluția este invariabil letală.

III. ALTE ENCEFALITE PRIMARE

Această categorie cuprinde **encefalite primare „ocazionale",** evenimente rare survenite în cursul unor boli cu manifestări clinice de sine stătătoare.

Ele sunt determinate de invazia encefalului în absența unui neurotropism manifest, encefalita putând fi interpretată fie ca o com-plicație nefericită, fie ca una dintre alte manifestări posibile în cursul infecției. O simplă trecere în revistă poate elucida mai bine aceste situații:

– **ENCEFALITA CU INCLUZII DIN CADRUL RUJEOLEI** – considerată ca una dintre cele mai rare complicații, se produce prin invazia primară a encefalului de către virus, favorizată probabil de anumite deficite de apărare sau de o virulență particulară a virusului. Evoluția este invariabil letală.

– **ENCEFALITA URLIANĂ** – de asemenea rară, poate apărea în plină stare a bolii sau către convalescență; mai puțin severă, cu letalitate mult mai mică, lasă însă sechele neuropsihice importante;

– **ENCEFALITELE GRIPALE ȘI PARAGRIPALE** pot fi precoce, prin invazie virală, sau mai tardive, cu mecanism probabil imunologic. Este posibil ca mecanismul real să fie mixt, intricat. Ca severitate seamănă cu ence-falita urliană, dar cu prognostic mai bun;

– **ENCEFALITA POLIOMIELITICĂ** – a fost prezentată la capitolul respectiv, exemplu de polioencefalită, fie pură, fie difuză (encefalomielită);

– **ENCEFALITELE CU ALTE ENTEROVIRUSURI** seamănă în totul cu cea din poliomielită;

– **ENCEFALITA CU VIRUS CITOMEGALIC** survine la persoane cu deficit imun mare, indiferent de vârstă. Este aproape întotdeauna rezultatul unei reactivări a infecției vechi stabilizate, determinate de prăbușirea capacității de apărare. Se tratează exclusiv cu Ganciclovir, rezultatele fiind mediocre;

– **ENCEFALITA CU HIV** – va fi prezentată la capitolul respectiv. Ridică multe probleme de diagnostic diferențial cu alte suferințe cerebrale secundare (ex. toxoplasmoză și cisticercoză cerebrală, limfom cerebral) sau alte encefalite virale reactivate în cursul SIDA (cazul encefalitei citomegalice) prin sindromul de deficiență imună. Tratamentul cu antivirale specifice (dintre care, până în prezent, doar AZT penetrează în spațiul subarachnoidian și cerebral) nu dă rezultatele scontate, evoluția fiind deseori prelungită, de tip subacut, letală.

IV. ENCEFALITELE SECUNDARE

Grupul encefalitelor secundare este heterogen atât etiologic cât și patogenic, așa cum este deja precizat în cuprinsul **tabelului nr. 45**:

– encefalitele alergice;

– encefalitele prin invazie secundară a SNC, invazie favorizată de unii factori locali sau generali ce permit un comportament particular.

IV.1. ENCEFALITE ALERGICE

Apar în convalescența unor boli eruptive virale (rujeolă, rubeolă, varicelă) sau postvaccinal. O poziție particulară are sindromul Reye (prin tratamentul cu aspirină în gripă, dar posibil și în alte infecții virale respiratorii).

IV.1.1. Encefalita postrujeolică

Poate fi considerată prototip al întregului grup. După cum a fost precizat la capitolul ce tratează rujeola, apare ca o complicație rară (incidență apreciată în jur de 1/1000 de cazuri) în perioada de declin sau chiar în convalescență (în faza de pigmentație a exantemului).

Pe fondul de remisiune biologică manifestă se înregistrează brusc un nou puseu febril, cu alterarea rapidă a stării generale (neliniște sau somnolență până la letargie, cefalee, vărsături, convulsii, tulburări

de comportament și intrare rapidă în comă). Frecvent, se asociază agitație psihomotorie, țipăt encefalitic, fenomene neurologice (de tip „decerebrare" sau localizatoare). Evoluția este severă, cu letalitate de 20–25%, supraviețuitorii putând fi marcați de sechele importante cam între 25–60% dintre cazuri.

Deși necunoscut în totalitate, mecanismul unanim acceptat este cel imunologic, encefalita apărând ca o reacție autoimună, demielinizantă, declanșată de antigene virale sau de produse antigenizante apărute în organism în urma infecției virale. Această interpretare are o sumă de argumente:

– tabloul histologic este comun tuturor acestor encefalite de convalescență, indiferent de etiologie (chiar și a celor postvaccinale și experimentale la animal): plaje izolate de demielinizare, microhemoragii, edem și infiltrate celulare perivasculare repartizate difuz în toată substanța albă;

– poate fi reprodusă experimental la animale prin sensibilizarea acestora la anumiți alergeni;

– răspunde spectaculos la terapia imunsupresoare.

Tratamentul trebuie să fie intensiv și cât mai precoce (încă din primele ore), șansele de recuperare fiind invers proporționale cu timpul pierdut. Se asociază de la început:

– terapie depletivă osmotică (Manitol, glucoză);

– corticoterapie i.v. în doze imunsupresoare (hemisuccinat de hidrocortizon 10–20 mg/kg corp/zi, preferabil Dexamethasonă, pentru penetrația mai bună și eficiența mai mare, în doze de 0,5–1 mg/kg corp/zi);

– vitaminoterapie ;

– susținere a funcțiilor vitale;

– respiratorie (oxigen, controlul permeabilității căilor respiratorii prin intubație și chiar ventilație asistată la nevoie);

– circulatorie (linie de abord venos, monitorizare);

– echilibrele hidroelectrolitic, acidobazic, azotat etc.

Profilaxia – vezi profilaxia specifică și nespecifică a rujeolei.

IV.1.2. Sindromul Reye

Prima semnalizare datează din 1929 (Brain), dar a fost studiată de Reye și Johnson cu ocazia unor epidemii în Australia și Carolina de Nord (1963).

Etiopatogenie

Este o entitate clinică ce asociază o encefalopatie severă și degenerescența grasă a ficatului, survenită în cursul evoluției unor infecții virale – în special *gripa*, dar și *varicela* tratate cu **aspirină.** După ce această asociere patogenică a fost recunoscută statistic de grupul de experți de la CDC Atlanta (pe un lot de aproape 500 de cazuri

diagnosticate cu ocazia epidemiei de grupă de tip B, din anii 1977–78), incidența bolii a scăzut spectaculos odată cu evitarea administrării de aspirină – probând astfel indirect, rolul patogen al acesteia.

Incidența este sub 1/100.000 locuitori sub 18 ani.

Tabloul clinic

Afectează copiii și, mai ales, tinerii sub vârsta de 18 ani, în perioada de remisiune sau convalescență imediată a unei infecții virale necomplicate (gripă în majoritatea cazurilor sau varicelă în 15–30% dintre acestea). Debutează în cele mai multe dintre cazuri cu vomismente incoercibile ce pot duce la deshidratare și hipoglicemie (mai des la copii sub 4 ani), somnolență–letargie, stare confuzională progresivă, agitație și – în final – somn prelungit. Cu cât coma este mai profundă, cu atât prognosticul este mai prost.

Mortalitatea se înscrie între 20% și 40%, iar incidența sechelelor la supraviețuitori este foarte mare.

Tratamentul

Copiii în stadiu precomatos vor primi glucoză 5% i.v. (terapie de susținere hepatocelulară) și vitamine de grup B.

În stadiul de comă se va menține abordul venos pentru monitorizarea circulatorie și hidroelectrolitică, cu atenție să se evite hiperhidratarea; terapia depletivă osmotică poate fi benefică.

Nici o altă tentativă terapeutică nu s-a dovedit eficientă.

Profilaxia

Evitarea aspirinei și salicilaților în tratamentul antitermic al acestor viroze este singura terapie eficace.

IV.2. ENCEFALITELE PRIN INVAZIE SECUNDARĂ

Cea mai caracteristică grupului de encefalite prin invazie secundară este **PANENCEFALITA SCLEROZANTA SUBACUTĂ (PESS)**, întâlnită la copiii mai mari și adolescenți mai frecvent de sex masculin, care au suferit de rujeolă la vârste sub 2 ani, cu o incidență între 0,6 și 2,2/100.000 cazuri de rujeolă.

Etiologie

Prima confirmare a etiologiei virale a fost adusă de Dawson în 1933 (prin evidențierea incluziilor virale intraneuronal la copiii decedați), dar legătura cu virusul rujeolic a fost făcută mult mai târziu, în 1967 (identificarea antigenelor virale) și în 1969, prin cultivarea virusului din creierul bolnavilor.

Patogenia este încă un subiect de discuție.

Penetrarea prin bariera hematoencefalică a virusului este posibilă de la început, cu ocazia rujeolei (fapt acceptat de mulți autori), dar cel mai probabil este ulterioară, purtat de unele limfocite. Aceasta este rezultatul persistenței virusului în organism, posibilă în anumite condiții imunologice deficitare.

Elementul patogenic esențial, în opinia celor mai mulți autori (cit. de Anne Gershon) este *modificarea virusului, cu apariția unor mutante defective, sub influența combinată a mai multor factori:*

– *absența intracerebrală a anticorpilor specifici antivirali și a complementului* – în măsură să elimine împreună virusul de pe suprafața celulelor infectate în SNC;

– un anumit grad de imaturitate imunologică (datorat vârstei);

– persistența unor anticorpi specifici materni;

– nonpermisivitatea relativă a celulelor infectate în SNC;

– doză infectantă mare.

Virusul mutant este incapabil să sintetizeze proteina virală M; în condiții de blocare a producției proteinei M, anticorpii specifici de la suprafața celulei infectate împiedică maturarea și eliberarea din celulă a noilor virioni, astfel că aceste componente virale se vor acumula intracelular, ducând treptat la distrugerea celulei și eliberarea antigenelor virale (celelalte 5 definitorii). Consecutiv va crește nemăsurat titrul anticorpilor specifici acestor antigene, lipsind cei antiproteină M.

Virusul mutant pare că se răspândește lent, din aproape în aproape, de-a lungul anilor difuzând treptat pe arii tot mai largi, cu afectarea ireversibilă și moartea celulelor nervoase.

Tabloul clinic

Primele manifestări apar la 8–10 ani după rujeolă. Pe parcursul evoluției clinice de 1–3 ani, au fost descrise 4 stadii:

– stadiul 1 – apar insidios și progresiv tulburări de comportament, de personalitate și o *deteriorare intelectuală progresivă* – scăderea memoriei și a performanței școlare, a capacității de judecată; se pot adăuga de pe acum elemente de incoordonare motorie;

– stadiul 2 – este definit de *instalarea mioclonilor* cu aspect caracteristic de instalare bruscă și relaxare mai lentă, ample, balistice, repetitive la intervale între 10 și 60 de secunde. Se mai asociază tulburări de vedere și de vorbire, ataxie și diskinezii și chiar unele deficite motorii focale;

– stadiul 3 – se ajunge la demență, stare stuporoasă, mutism și comă cu aspect de decerebrare;

– stadiul 4 – atonie musculară, cecitate centrală, rigiditate subcorticală, dificultăți de masticație, înghițire, de alimentare. În acest stadiu apare și hipertermie centrală și se produce în final decesul.

Ultimele 2 stadii se însumează deseori într-o singură fază terminală.

Diagnosticul

În afara semnelor clinice descrise, la precizarea diagnosticului pozitiv contribuie:

– *traseul EEG* – există complexe caracteristice, paroxistice, formate din câteva vârfuri rapide (2–3/sec), urmate de supresia activității electrice, complexe repetitive la intervale de 5–8 secunde. Aceste unde apar în stadiul 2 și preced evoluția spre demență, dar se dezor-ganizează pe parcursul evoluției ulterioare;

– *Ilirul anticorpilor fixatori de complement antirujeolici este foarte mare*, depășind valorile din rujeola acută normală (depășește valoarea de prag de diagnostic de 1/128);

– LCR este aparent normal, dar conține *IgG normale*, oligoclonale, specifice antirujeolice *de producție locală la titru peste 1/8;*

– investigația CT și RMN nu arată nimic specific, mai ales în stadiile incipiente; mai târziu arată o atrofie corticală progresivă.

Tratamentul

Nu există tratament curativ.

Capitolul 34

SEPTICEMIILE

Septicemiile reprezintă în principal *un model evolutiv* al multor infecții umane și animale, în cursul cărora absența anticorpilor protectori (în principal) explică de ce evoluția bolii nu este întreruptă prin forțele proprii ale organismului. Cele mai multe sunt produse de bacterii – coci și bacili, aerobi sau anaerobi, dar pot fi întâlnite și în infecții fungice sau cu alte categorii de germeni condiționat patogeni.

Lipsind tendința autolimitantă, infecțiile în cauză evoluează către extindere și agravare cu risc letal important. Prin aceasta se justifică cel mai bine accepțiunea conceptuală, de modalitate evolutivă „septicemică" caracteristică.

34.1. Definiție

Septicemiile sunt boli produse de diverși agenți etiologici, caracterizate printr-o evoluție febrilă fără tendință la autolimitare, de gravitate de obicei progresivă în timp, prin amplificarea și complicarea tabloului clinic și cu risc letal important.

În concepția clasică, au valoare definitorie următoarele etape patogenice–clinice:

– *existența unei porți de intrare a agentului patogen* (aceasta poate fi istorică, consumată față de momentul dezvoltării tabloului clinic de septicemie);

– *constituirea unui focar primar* – locul, situat deseori în vecinătatea porții de intrare, unde agentul patogen a reușit să reziste mijloacelor de apărare ale organismului, s-a multiplicat și de unde a diseminat în organism;

– *diseminarea hematogenă*. Prin aceasta germenii pornesc de la focarul primar, antrenați în circulație – în diverse modalități concrete – și se răspândesc în diverse alte locuri din organism. Este o etapă esențială și – în același timp – *modul principal de manifestare a bolii*, fiind întreținută prin participarea și a focarelor secundare;

- *formarea de focare septice metastatice*, secundare grefării germenilor antrenați în circulație. Aceste focare secundare, născute

din peretele vascular embolizat, vor păstra legătura cu acest vas, pe unde vor continua să verse în circulație noi contingente de germeni. Deci, focarele secundare întreţin şi amplifică prezenţa în sânge a germenilor.

Existența focarelor septice metastatice este piatra de hotar care deosebește septicemia de bacteriemie (simpla descărcare a germenilor de la nivelul porții de intrare sau a locului de multiplicare primară, fără consecințe în plan evolutiv);

- *afectarea gravă a stării bolnavului* prin două consecințe majore:
- participarea la tabloul clinic, pe lângă sindromul inflamator sistemic, a semnelor și simptomelor unui număr mare de sisteme și organe, afectate direct (metastatic) sau indirect, cu exprimare clinică proprie;
- deficite funcționale din partea aparatelor și sistemelor afectate, cu dezechilibre majore ale homeostaziilor, putând duce la declanșarea unor reacții de apărare ce pot evolua la stadii de șoc, coagulare diseminată intravasculară, MSOF (de la „Multiple System and Organ Failure" - definit și ca insuficiență pluri sau multisistemică) și moarte.

Această definiție se menține foarte utilă prin sublinierea elementelor patogenice și evolutive, dar este contestată de mulți autori moderni pe considerentul că:

- acordă o prea mare atenție unor elemente nesemnificative sau absente în tabloul clinic actual (poarta de intrare, focarul primar);
- absolutizează importanța prezenței în circulație a germenilor (care nu este întotdeauna actuală sau probată, multe septicemii evoluând cu hemoculturi negative);
- în detrimentul perspectivei, a riscurilor evolutive reale, către amplificare și antrenare a reacțiilor de apărare ce stau la baza declanșării fenomenelor majore de șoc infecțios, CID sau MSOF.

Acești autori tind să simplifice conceptul, propunând un termen **„sepsis"** pentru toate situațiile de infecție necontrolată de mijloacele de apărare ale organismului, toate comportând același factor de risc de evoluție.

Pe parcursul amplificării s-ar eșalona mai multe stadii evolutive:

- *sepsis* - caracterizat în principal printr-un sindrom inflamator febril intens, cu sindrom circulator hiperkinetic și tahipnee;
- *sindromul septic* în care se asociază unul sau mai multe elemente de decompensare a unor echilibre biologice:
  - acidoză metabolică compensată;
  - hipoxemie;
  - oligurie către anurie (sub 500 ml/24 de ore);
  - suferință cerebrală secundară.

Acest stadiu se suprapune peste tabloul clinic al septicemiei din definiția clasică, din care lipsește argumentul circulației germenilor în sânge.

- *șocul septic* – neobligatoriu, *nu face parte din definiția septicemiei*, trebuie acceptat ca una dintre modalitățile evolutive cele mai grave, alături de:
- *sindromul de coagulare diseminată intravasculară* (care nu se înscrie obligatoriu în tabloul clinic de șoc sau poate apărea și în afara sau înaintea fenomenelor de șoc);
- *insuficiența multiplă organ–sistemică* (MSOF) este interpretată ca stadiu critic, consecutiv perturbărilor majore circulatorii și metabolice din șoc, și este definită în prezența semnelor de **decompensare a cel puțin trei sisteme majore sau organe vitale**:
  - cardiocirculatorie;
  - respiratorie;
  - excretorie;
  - hematopoietică;
  - hepatică;
  - cerebrală.

34.2. Etiologie

Paleta etiologică este foarte largă. Interesant este faptul *că nu orice germen poate determina septicemii*. Din acest punct de vedere, atât în concepția clasică, dar mai ales actuală, pe terenul unei capacități de apărare normală (deci în absența unor deficiențe majore înnăscute sau dobândite) nu pot determina infecții cu evoluție septicemică:

- germenii cu o foarte bună capacitate antigenică, în măsură să determine formarea de anticorpi protectori (situație în care evoluția va fi autolimitantă, chiar în prezența unor etape de bacteriemie sau chiar de metastazare secundară – cazul *Salmonellelor typhi* și *paratyphi* ce dezvoltă tablou de febră tifoidă).
- germenii lipsiți de capacitate invazivă (cazul *Clostridiilor tetani, botulinum*, bacilului difteric).

Deficiența imună majoră desființează ambele categorii; în prima grupă, prin incapacitatea de a dezvolta anticorpi, iar în a doua prin crearea sau augmentarea unor condiții favorizante depășirii barierelor locale.

De-a lungul evoluției istorice a posibilităților terapeutice, înregistrată mai ales în ultimul secol, s-a produs o schimbare importantă în spectrul etiologic al septicemiilor.

1. Germenii foarte sensibili la acțiunea antibioticelor au dispărut aproape total (exemplu *Streptococcus pyogenes* și *Streptococcus pneumoniae*), locul lor fiind ocupat de germenii cu sensibilitate mai mică (cazul majorității bacililor Gram negativi) și mai ales de cei ce pot dezvolta rezistență (cazul stafilococilor patogeni ș.a.) (**Tabel nr. 47**).

2. Ca urmare a dezvoltării posibilităților diagnostice curente, deci a unei mai bune cunoașteri a germenilor implicați, a crescut mult ponderea germenilor anaerobi și a celor considerați „rari" (*serratia, branhamella, acinetobacter* ș.a.).

3. Din cauza sporirii oportunităților de infecție, unele necunoscute până în urmă cu 30–40 de ani (cazul patologiei de transplant), pe lângă creșterea reală a incidenței globale a cazurilor de septicemie, a crescut, în loc să scadă, și numărul germenilor cauzali, semnalându-se tipuri etio–patogenice noi:

- septicemiile „de cateter", în special cu germeni „de spital", plurirezistenți la antibiotice (stafilococi, bacili Gram negativi ca *proteus* și *piocianic*, fungi etc.);
- septicemii la toxicomani parenterali (i.v.) cu germeni oportuniști, mulți din sfera germenilor saprofiți (*stafilococcus epidermidis, corinebacterii*) sau germeni intestinali;
- septicemii pe teren imun–deprimat (prin imunosupresie în chirurgia de transplant, prin imunosupresie cronică în boli autoimune, prin patologie asociată de tip consumptiv sau limfopat, ș.a.) cu o paletă extrem de diversă, de la germeni total nepatogeni, la germeni selectați „de spital";
- septicemii favorizate de existența unor proteze sau alte dispozitive prostetice, mai ales vasculare, pe care germenii se grefează ca focar primar nesterilizabil – cel mai des germeni nepatogeni sau condiționat patogeni;
- au apărut în număr din ce în ce mai mare, devenind un fapt obișnuit, septicemiile cu mai mulți germeni, aerobi și anaerobi (în experiența personală am întâlnit cazul unei septicemii post–abortum cu 5 germeni concomitent), situații ce exprimă nu numai îmbunătățirea procedurilor tehnice de diagnostic bacteriologic, cât, mai ales, înmulțirea situațiilor clinice favorizante evoluției septicemice ale infecțiilor.

Tabelul nr. 47 – Evoluția spectrului etiologic al septicemiilor la adulții internați în spit. Colentina de boli infecțioase între 1941 și 1972 (reprod. după M. Voiculescu).

Germenul	1941 / 51 %	1960 / 63 %	1970 / 73 %
stafilococi	43,6	78,9	59,3
streptococi	34,9	2,6	6,8
pneumococi	13,8	1,2	0
Bacili Gram negativi	3,1	17,2	21,7
Anaerobi	0	0	4,6
alți germeni	4,6	0	7,6

34.3. Patogenie

Încă din precizarea definiției, s-a specificat înșiruirea unor etape evolutive esențiale dezvoltării septicemiei:

Poarta de intrare a germenului are valoare de factor patogen primar, dar identificarea ei, chiar retroactivă, capătă o mare valoare diagnostică orientativă: în funcție de localizarea și de condițiile în care s-a produs infecția, permite orientarea către anumiți germeni sau „calități" patogene particulare ale germenilor probabili. De exemplu, o poartă cutanată sugerează implicarea stafilococilor, localizarea genitourinară – a bacililor Gram negativi aerobi sau a enterococilor, o poartă de intrare genitală mai ales în condițiile de avort septic, către toate posibilitățile de germeni aerobi și anaerobi, ș.a.m.d.

Focarul primar de infecție

Simpla penetrare a germenilor poate să nu aibă nici o semnificație dacă aceștia nu reușesc să supraviețuiască barierelor de apărare ale organismului și să se multiplice suficient pentru a declanșa etapa următoare. Locul acestei multiplicări – focarul primar *este localizat de obicei în vecinătatea imediată a* porții de intrare (cazul flegmoanelor de părți moi după plăgi penetrante infectate ale membrelor, cazul parametritei formate în cazul endometritei postabortum etc.) *sau în aval de aceasta pe circuitul limfatic* (adenoflegmoanele satelite porții de intrare). De cele mai multe ori se trădează prin semnele clasice de inflamație locală, încă actuale de cele mai multe ori în tabloul clinic al septicemiei. Pe lângă valoarea diagnostică, capătă de–acum și valoare terapeutică, obligând la drenajul corect ori de câte ori este accesibil.

Diseminarea în circulație a germenilor din focarul primar este posibilă pe mai multe căi:

– *prin erodarea pereților micilor vene* prinse în focarul inflamator, trombozate la acel nivel sub acțiunea directă a germenilor (stafilococii sunt secretori de coagulaze) sau prin alte mecanisme locale, trombii infectați detașându-se intermitent și, antrenați în circulația generală, vor emboliza la distanță, de obicei la nivelul unor bifurcații vasculare – de data aceasta arteriale, în circulația sistemică sau în rețeaua de distribuție vasculară pulmonară.

– *pe cale primitiv limfatică și apoi hematogenă* (cazul adenoflegmoanelor);

– *prin intermediul unor macro– și microfage circulante epuizate.* Aceste celule înglobează germenii în vederea fagocitării lor, dar nu mai pot duce la bun sfârșit liza lor, din cauza epuizării zestrei de lizozomi sau a resurselor energetice necesare, astfel că, mobilizate în circulație, vor muri eliberând germenii viabili în alte locuri în afara focarului primar (proces dovedit în cazul stafilococilor).

Diseminarea – spre deosebire de bacteriemia simplă – este un proces continuu și/sau repetitiv, atât din focarul primar care-și continuă evoluția, cât și din focarele secundare, pe măsura formării lor.

Formarea focarelor secundare, metastatice marchează, ca și diseminarea întreținută, completarea tabloului clinic, dar și morfologic și funcțional al septicemiei.

Rămânând la modelul predominant al embolusurilor septice, pe locul unde acestea se opresc, foarte repede (30 min) intima vasculară se erodează sub acțiunea directă a germenilor, aceștia insinuându-se în grosimea peretelui vascular și dezvoltând în câteva ore un abces adventicial, prima schiță a noului focar septic. Acestea se formează rapid, întreținând permanent legătura cu vasul de drenaj pe care va descărca, la rândul lui, noi contigente de germeni, închizând astfel cercul vicios.

Teritoriul cel mai afectat în metastazare este plămânul (manifest clinic în peste 40–60% dintre cazuri), din cauza rețelei de capilare alveolare, adevărat „filtru" în calea trombilor septici. Unii autori condiționează chiar diagnosticul de septicemie de existența focarelor septice metastatice bronhopneumonice. Odată depășită această barieră, diseminarea poate interesa orice teritoriu vascular.

Cu cât focarele secundare sunt mai multe și mai dispersate în organism, afectând și viscerele – inclusiv meningocerebral, și părțile moi ale corpului, tabloul clinic devine mai sever, iar costurile pentru organism, mai mari. Prin aceasta înțeleg **dimensiunea consecințelor metabolice și a disfuncțiilor sistemelor și organelor afectate,** care vor reprezenta ultimul criteriu de diagnostic clinic al septicemiei, dar și placa turnantă către eventuale decompensări și evoluții nefericite către șoc și moarte.

După autorii clasici, în determinismul unei septicemii *un rol important revine capacității de apărare a organismului.* Astfel, se afirmă că:

– persoanele cu o foarte bună capacitate de apărare jugulează infecția chiar din stadiile inițiale (poartă de intrare și focar primar), fără să se mai ajungă la septicemie;

– persoanele cu o capacitate de apărare prăbușită evoluează către șoc septic și moarte, fără să mai dezvolte tablou clinic de septicemie, infecția evoluând fulminant, fără nici o opreliște.

În concepția acestori autori (M.G. Balș), *septicemia aparține persoanelor cu o capacitate de apărare rezonabilă, suficient de mare ca să lupte, să dezvolte un proces inflamator general și local, dar insuficientă ca să oprească, de la început, mersul infecției.*

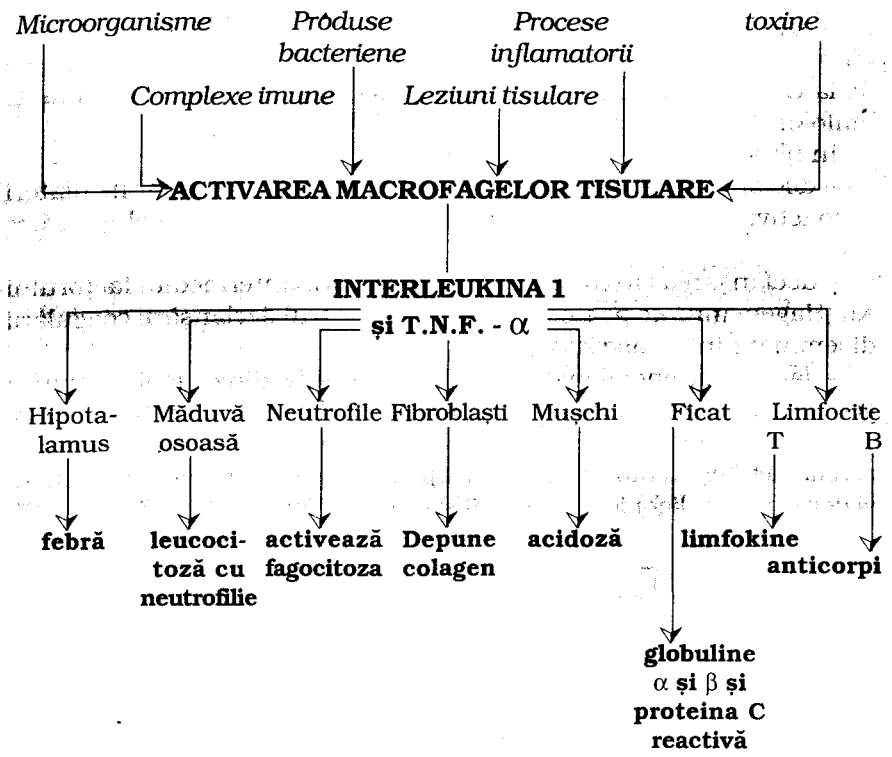


Fig. nr. 36 – Schema mecanismelor RIS (Răspunsul de fază acută)

Sindromul inflamator se declanșează printr-o serie de mecanisme ce se activează în cascadă, la care participă, ca etapă esențială, *sistemul macrofagic* (actuala denumire a vechiului sistem reticuloendotelial). Mecanismele răspunsului inflamator sistemic (RIS) sunt complexe și condiționate de o bună capacitate de apărare din partea gazdei, la a căror descifrare au participat o pleiadă de cercetători începând cu Mecinicov și continuă și în zilele noastre (**Tabelul nr. 48** prezintă principalii mediatori ai inflamației).

Dinarello (**Figura nr. 36**) a reușit o schemă orientativă a etapelor acestor mecanisme. Rolul esențial revine eliberării – din macrofagele activate, a celor doi mediatori – **Interleukina 1** și **Tumor Necrosis Factor – alfa,** aceștia activând în continuare centrul hipotalamic al termoreglării, cu producere de febră (și frisoane, transpirații etc.), asigură descărcarea de neutrofile tinere, potente, și stimulează procesele de fagocitoză, stimulează celulele fibroblaste și histiocitare în direcția depunerii de colagen cu rol de barieră și de reparare, dezvoltă acidoză – care furnizează o nouă resursă energetică imediată inimii și ficatului – ambele intens solicitate în apărare, stimulează

eliberarea hepatică de proteine de fază acută (glicoproteine diverse cu rol în declanșarea activării complementului pe calea alternativă de la C.3), stimulează limfocitele T și B către eliberarea promptă de limfokine și anticorpi specifici.

În plus, mai ales în cazurile severe, a fost dovedită și:

– declanșarea secundară a cascadei de activare a unor mediatori vasoactivi (kininele, serotonina, proteina P) ce ar iniția evoluția către șoc;

– declanșarea cascadei de coagulare – prin intermediul factorului XII (Hagemann), ce poate reprezenta momentul declanșării coagulării diseminate intravasculare;

– la nivelul endoteliilor vasculare agresate direct (sub acțiunea germenilor și endotoxinelor acestora) sau indirect, se va elibera o mare cantitate de *monoxid de azot* (NO) cu consecințe negative asupra echilibrului circulator (duce la vasoplegie, hiperpermabilizare capilară și deperdiție de lichide în țesuturi) și evoluție către șoc (vezi **Fig. nr. 37**).

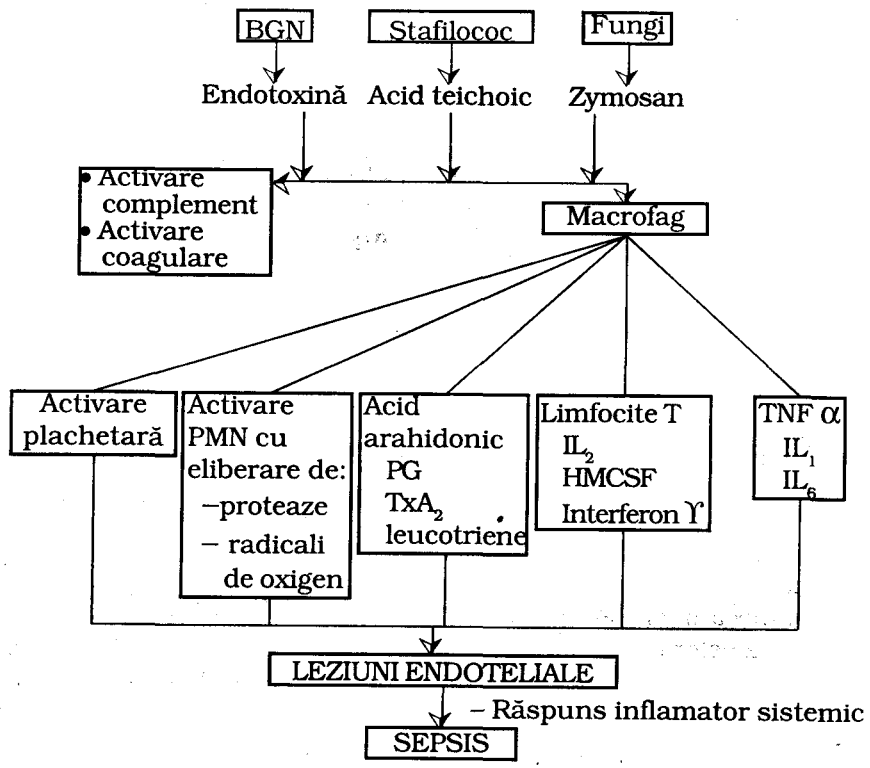


Fig. nr. 37 – Corelații patogenice în apariția procesului septic și a Răspunsului Inflamator Sistemic

Tabelul nr. 48 – Mediatorii inflamației cel mai bine cunoscuți

MEDIATORUL	PROVENIENȚA	EFECTE
α TNF (casectina)	macrofag limfocite β limfocite T, Nk neutrofile celule endoteliene	1. inhibă lipoproteinlipaza 2. hipercatabolism 3. efect pirogen 4. antitumoral
IL_1	macrofag	1. proliferare limfocite T, B și Nk 2. stimulează producerea de receptori pentru IL_2 2. cel mai important pirogen
IL_2	limfocit T	1. crește secreția de anticorpi 2. auto-feed back pozitiv 3. stimulare macrofag
IL_6	macrofag limfocit T	1. stimulare limfocite B și T 2. efect pirogen 3. sinteză reactanți fază acută
leucotriene	acid arahidonic	1. crește rezistența vasculară pulmonară 2. implicat în geneza sindromului de detresă respiratorie acută
PGi_2 (prostaciclina)	acid arahidonic	1. vasodilatație 2. antiagregant plachetar
TxA_2 (tromboxan)	acid arahidonic	1. antagonist PGi_2
PAF (factor de activare plachetară)	trombocite macrofage endotelii	1. activare agregare plachetară 2. activare macrofage 3. crește permeabilitatea capilară 4. crește rezistența vasculară pulmonară 5. degranulare neutrofile
γ interferon	limfocit T	1. activare macrofag 2. activare Nk 3. crește sinteza IL1 și α TNF
fibronectina	colagen defect	nivel scăzut în inflamație
radicali liberi	granulocite	1. toxic bacterian 2. toxic celular
endorfine		1. crește permeabilitatea capilară

34.4. Anatomopatologic, tabloul este dominat de două tipuri principale de leziuni:

– *inflamatorii* – existente în tot organismul (inclusiv în plămâni, splină, ficat, rinichi etc);

– *distrofice – degenerative,* mai ales viscerale (ficat, inimă, rinichi).

La acestea se adaugă, în formele severe, avansate, *leziuni vasculare* (tromboze, vasculite difuze, microhemoragii), tromboflebite pe vase mari, endocardită etc.

La necropsia bolnavilor decedați cu septicemie viscerele sunt găsite hiperemie și sufuziuni sanguine – pleuropulmonare, sânge liber digerat în stomac și intestine, ficat mare și înmuiat și splenomegalie mare și moale, pe secțiune cu aspect „noroios", trădând leziunile distrofice și inflamatorii. Cordul este mărit cu miocard hipoton prin leziuni distrofice, rinichii ușor măriți dar cu capsulă detașabilă, sufuziuni sanguine pe suprafață și microabcese în corticală, iar la examinarea creierului se pot găsi edem difuz, hiperemie leptomeningeană și sufuziuni sanguine în substanța albă. Focare franc purulente pot fi găsite în plămâni – în primul rând, dar și în rinichi, ficat, sau în părțile moi.

34.5. Tabloul clinic

Din obișnuință se vorbește de incubație (deși septicemiile nu urmează un model autolimitant ciclic de evoluție) considerat a fi intervalul de timp petrecut între existența porții de intrare și primele manifestări generale.

În funcție de mărimea inoculului și patogenitatea germenului, dar și de capacitatea de apărare a organismului, acest interval poate măsura 1–2 zile sau săptămâni – luni. Cele mai scurte incubații au fost întâlnite în cazurile cu poartă de intrare genitală prin endometrite septice postavorturi provocate empiric prin ingestie de diverse toxice (fierturi de plante) sau prin introducerea în col și lăsarea pe loc a diverse materiale iritante (injectare de alcool, ramură de leandru etc.). Necroza locală întinsă permite în aceste cazuri și o suprafață mare a porții de intrare și o patogenitate crescută – de obicei prin asocieri bacteriene. În același timp, organismele tinerelor femei în cauză au o capacitate de luptă antiinfecțioasă suficient de mare ca sindromul inflamator să fie intens și rapid.

Debutul este aproape întotdeauna prin febră cu frisoane repetate, curba termică putând îmbrăca diverse aspecte – *tipul septic,* cu oscilații vesperale mari, dimineața subfebră, iar peste zi și seara să se atingă și 40 de grade sau mai mult, de tip *intermitent,* cu variații nesistematizate de la oră la oră sau de la zi la zi (cunoscută și ca „febră neregulată"), poate fi aparent fixată *„în platou"* – în special în cazurile de osteoartrite sau empieme pleurale metastatice etc.

Acestora li se adaugă destul de repede:

– *manifestările inflamatorii localizatoare din partea focarelor metastatice* – cel mai frecvent prin sindromul respirator de bronhopneumonie hematogenă (tuse frecventă, dispnee, uneori junghi, cianoză) sau osteoarticulare (precoce în cazul septicemiilor stafilococice). De mare relevanță diagnostică sunt *emboliile septice cutanate cu aspect pustulos sau trombohemoragice,* diseminate pe trunchi, dar mai ales la nivelul membrelor (degete, palme și plante, pe fețele ventrale).

– *alterare importantă a stării generale* – cu astenie, stare de rău nedefinită, curbatură, cefalee, dureri în repaos difuze ale spatelui și cefei, grețuri, inapetență și deseori vomismente și nu rareori – o stare de neliniște, de agitație psihomotorie.

Examenul obiectiv, pe aparate, poate pune în evidență:

– examenul tegumentelor prezintă aspectul embolic cutanat descris și, nu foarte rar, semne de localizare încă vizibile ale porții de intrare și focarului primar (acestea trebuie chiar căutate cu insistență). De multe ori culoarea tegumentelor este palidă sau teroasă (prin anemie și/sau vasoconstricție periferică);

– tabloul de tip bronhopneumonic amintit (focare izolate de raluri alveolare cu tahipnee, bătăi ale aripilor nasului, cianoză caldă a extremităților și buzelor) și uneori de revărsat lichidian liber în marea cavitate;

– tahicardie sau chiar tahiaritmie, hipotensiune arterială – cu afectarea în primul rând a minimei – prin vasodilatația periferică inițială, dar în cazurile avansate, severe, din cauza reacțiilor adaptative se poate găsi o tensiune minimă ridicată prin vasoconstricție periferică, neînsoțită și de creșterea valorilor maxime (tensiune diferențială pensată). Mai rar, se poate întâlni un tablou de decompensare circulatorie, de tip congestiv, mai ales în cazuri de insuficiență mixtă cardiorespiratorie.

Uneori există semne locale de tip vascular (tromboflebite superficiale cu edem inflamator consecutiv, mai rar embolii arteriale mari cu sindrom de ischemie periferică acută;

– dimensiunile ficatului și splinei sunt de obicei crescute, cu sensibilitate moderată; se poate asocia icter – de obicei discret, prin diverse mecanisme (cel mai frecvent prin hemoliză toxică, alteori în urma suferințelor celulare toxicbacteriene și nu rareori prin stază);

– urinar se pot întâlni oligoanurie și deseori hematurie macroscopică;

– examenul neurologic poate pune în evidență redoare de ceafă sau chiar semne de iritație meningeană avansată, inegalități ale reflexelor osteotendinoase și cutanate, hipotonii sau pareze izolate

(monopareze și, deseori, chiar la nivelul unui segment de membru), tremurături, incoordonare, etc.;

– pot fi vizibile suferințe de tip encefalitic (obnubilare sau agitație, delir etc.)

Datele de laborator confirmă de obicei:

– *existența sindromului inflamator* prin VSH foarte accelerată (peste 100 mm/oră) cu leucocitoză și neutrofilie – dar se întâlnește des și leucopenie cu neutropenie, fie prin lipsă de reactivitate, fie prin implicarea bacililor Gram negativi, leucopenia fiind expresia unei inhibiții medulare toxice. Toate celelalte teste de inflamație sunt mult modificate (proteina C reactivă, fibrinemia etc);

– anemie importantă prin inhibiție medulară toxică și de aceea hiporegenerativă la încercările de redresare prin fier și acid folic sau vit. B12;

– numărul trombocitelor este de obicei foarte crescut (trombocitoze infecțioase), putând depăși 600.000/mmc), dar poate fi și mult scăzut prin inhibiție toxică medulară sau în cazurile avansate către CID;

– *decompensare a bilanțului azotat,* cu hiperazotemie constantă, cel mai des prin scăderea irigatului renal și fracțiunii filtrate, dar și prin leziunile necrotico–inflamatorii tisulare, cu eliberare masivă de materiale de catabolism proteic. Când se asociază și afectarea renală cresc și valorile creatininei serice;

– *decompensare acido–bazică constantă,* cel mai des către acidoză metabolică mult timp compensată, consecutivă leziunilor celulare difuze, cu ieșirea din celule a radicalilor acizi și prin devierea arderilor celulare către modelul anaerob cu eliberare de acizi tricarboxilici – lactic și piruvic.

În momentul apariției leziunilor bronhopneumonice cu tahipnee, prin asocierea și a acidozei respiratorii, dar și prin epuizarea capacităților de tamponare existente, acidoza devine mixtă și decompensată, pH-ul putând atinge valori sub 7,20. Mult mai rar se întâlnește alcaloză, respiratorie sau iatrogenă – prin administrare excesivă de bicarbonați;

– *hiperglicemie tranzitorie,* reversibilă spontan prin ameliorarea condiției biologice. Se explică prin descărcarea suplimentară de glucoză în cadrul reacției adaptative (prin glicogenoliză și neoglucogeneză), dar și prin scăderea ratei de consum periferic, datorită faptului că celulele organismului sub agresiune (hipoxică, toxică bacteriană sau endogenă etc.) nu mai pot incorpora glucoza și nu o mai consumă ca atare (efect Pasteur); *remisiunea spontană a hiperglicemiei se constituie ca cel mai fidel semn evolutiv de remisiune metabolică celulară, cu valoare prognostică deosebită;*

– *dezechilibre hidroelectrolitice. Uneori este vorba de retenție hidrosalină.*

Pot apărea edem cerebral, pulmonar (de tip inflamator), distale (consecutive insuficienței renale acute), alteori aspecte de deshidratare (prin febră și tahipnee și scăderea aportului). Cel mai mult este afectat fondul de electroliți cu tendință la hiperpotasemie (prin eliberare din celulele suferinde, necomspensată renal). Scăderea fosfaților se întâlnește frecvent în septicemiile cu bacili Gram negativi;

– disproteinemie importantă prin descărcare de globuline de fază acută (glicoproteine și globuline α. 1 și 2 și β). În suferințele vechi cresc globulinele γ. Disproteinemia mare și decompensată de la început poate sugera un teren modificat prin hepatită cronică sau ciroză;

– sindromul de hepatocitoliză poate fi prezent dar discret, rareori intens când orientează către implicarea unor germeni toxigeni sau a unui teren suferind anterior.

Într-o cercetare personală pe 324 septicemii la adult, internate în spitalul de boli infecțioase Colentina în perioada 1968–1977, am găsit, în ordine descrescândă, următoarele sindroame definitorii:

- sindromul inflamator	100%
- sindromul dismetabolic	100%
- sindromul respirator	85%
- sindromul digestiv	85%
- sindromul excretor	59%
- sindromul circulator	49%
- sindromul neuropsihic	30%
- sindromul anemic	29%
- sindromul hemoragic	13%

34.5.1. Forme clinice

Din punct de vedere evolutiv, există forme *supraacute,* cu evoluție rapidă spre șoc infecțios și moarte în câteva zile de la debut; forme *acute* (majoritatea) descrise, dar și forme *subacute,* în care pe primul plan pot trece manifestările metastatice – acestea fiind elementele hotărâtoare în adresarea bolnavului la medic (osteoartrite, flegmoane etc.).

Mai importantă este prezentarea formelor clinico–evolutive din punctul de vedere al etiologiei și porții de intrare.

1. Septicemiile cu poartă de intrare cutanată sunt în majoritate **stafilococice** (cu stafilococ patogen, auriu, hemolitic coagulazo–pozitiv sau, mai rar, cu stafilococi nepatogeni, coagulazo–negativi). Se înscriu printre cele mai severe din cauza patogenității mari (germen rapid invaziv, toxigen, trombozant și embolizant, cu acțiune distructivă–necrotică tisulară), dar și prin riscul de rezistență la tratament. Prezintă două particularități clinice care permit un diagnostic etiologic orientativ:

– afectare precoce osteoarticulară (cu formare de osteomielite și artrite septice);

– tablou bronhopneumonic cu aspect radiologic particular (focare necrotice și pneumice „suflate" diseminate și reacție pleurală precoce).

Evoluția este severă, cu indice de letalitate printre cele mai mari și cu risc important de sechele endocardice și osteoarticulare.

Alți germeni posibili sunt rar întâlniți: **streptococi de grup A sau D** și mai rar alte grupuri, **corinebacterii** – pe teren imundeprimat, **bacili cărbunoși** (cu evoluție fulminantă, rapid letală 100%, cu tablou hemoragic) și alții.

2. Septicemiile cu poartă de intrare viscerală

Pe primul loc se situează **septicemiile genitale** (postabortum, mai rar postpartum), de multe ori cu germeni asociați aerobi și anaerobi, dar și monoetiologice (stafilococi, bacili Gram negativi, anaerobi izolați). Sunt considerate printre cele mai severe pe considerentele deja prezentate:

– suprafață mare a porții de intrare;

– afectarea rapidă a parametrelor fără condiții de drenaj chirurgical a focarului primar (simpla evacuare instrumentală a resturilor endometrice nu rezolvă situația);

– toxicitate mare locală (cu evoluție frecventă spre necroză uterină) și generală;

– asocieri bacteriene cu probleme terapeutice importante.

Aceste septicemii, din fericire mai rare astăzi, au indice de letalitate mare.

Septicemiile urinare – pot fi spontane, dar mai des apar în urma unor explorări instrumentale uretero–vezicale. Aproape în exclusivitate sunt cu bacili Gram negativi (*Esch. Coli, Enterobacter, Proteus, Piocianic*). Apar frecvent ca o complicație a bolilor soldate cu imobilizare prelungită, cu sondare a demeurre vezicală de durată, sau a bolilor neurologice cu pareză vezicală.

Septicemiile chirurgicale – sunt rare, complică intervenții diverse mai ales pe tub digestiv, genitale sau cardiovasculare. Sunt, de obicei, monoetiologice și cu evoluție acută sau subacută, din cauza practicii obișnuite de profilaxie antibiotică postoperatorie, care mai degrabă „amețesc" evoluția, decât să o rezolve.

O categorie specială sunt septicemiile contractate în **serviciile ATI** (post manevre de intubație, cateterizare vasculară sau urinară etc.), prin gravitatea mare, din cauza germenilor de spital, plurirezistenți la tratamentul antibiotic.

34.6. Evoluție și prognostic

În lipsa tratamentului, septicemiile evoluează letal în peste 85–90% dintre cazuri. Vindecarea spontană este posibilă în unele cazuri, dar cu sechele.

În condiții de tratament complex letalitatea a scăzut în jurul a 14–17%, iar în cercetarea personală amintită, am calculat o mortalitate de numai 9,7% pe lotul de 327 septicemii la adult.

Letalitatea este mai mare la vârstele extreme (peste 50–60%), la persoane cu deficit imun important și în cazurile prezentate sau diagnosticate cu întârziere. De asemenea, poate varia în funcție de etiologie, fiind mai mare în cazurile cu bacili Gram negativi și, uneori, cu stafilococ.

34.7. Diagnostic

Se poate vorbi de două etape de diagnostic:

– diagnosticul pozitiv și diferențial al bolii;

– diagnosticul etiologic.

Diagnosticul pozitiv este ușor în fața tabloului clinic complet, beneficiind de informația privind poarta de intrare și condițiile în care s-a produs infecția. Poate fi mai dificil în cazurile cu evoluție subacută sau în stadiul foarte precoce, înainte să se manifeste semnele afectărilor metastatice.

Diagnosticul diferențial obligă la eliminarea:

– altor cauze de febră înaltă și persistentă (febră tifoidă, pneumonii aerogene, boli virale febrile – gripa complicată, dar mai ales boli de sistem – colagenoze, sindroame limfo– și mieloproliferative, neoplazii febrile, supurații profunde (abdominale, perirenale, pelvine), tromboflebite profunde mai ales pelvine și cerebrale etc.

– focarele supurative ale părților moi se pot confunda cu erizipelul, cu pustula malignă (cărbunele cutanat), cu impetigo streptococic sau stafilococic, cu dermite acute de contact, cu stafilococii cutanate recidivante, cu celulitele sau flegmoanele pornite de la porți de intrare minore neglijate și – mai rar, chiar cu fasceite necrotice streptococice ș.a.m.d.

– emboliile cutanate pot fi confundate cu melanomul diseminat, cu sarcomul Kaposi, cu impetigo sau ectima strepto– sau stafilococică, cu eritemul polimorf și epidemoliza buloasă – accidente frecvente medicamentoase dintre cele mai severe etc.

În toate aceste situații, laboratorul este în măsură să ajute diagnosticul prin pleiada modificărilor existente (sindromul inflamator intens, dezechilibrele metabolice descrise etc.).

34.7.1. Diagnosticul etiologic

Este o necesitate absolută:

Orientativ – dar cu mare valoare în ceea ce privește alegerea tratamentului de primă intenție, diagnosticul etiologic are în vedere:

– localizarea porții de intrare;

– condiția în care s-a produs infecția (în spital, secție ATI, sau comunitar – adică ambulator, la domiciliu);

– existența unor afecțiuni intens debilizante;

– localizarea unor metastaze septice particulare (cazul osteoartritelor stafilococice) sau aspectul sugestiv (cazul emboliilor cutanate hemoragico–necrotice palmo–plantare, stafilococice).

Diagnosticul etiologic de certitudine este asigurat de investigația bacteriologică.

În vederea izolării germenului cauzal se recurge, cât mai devreme și – mai ales, înaintea instituirii tratamentului cu antibiotice, la:

– hemoculturi (2–3) pe medii aerobe și anaerobe;

– culturi (aerobe și anaerobe) din focarul primar și focarele metastatice (inclusiv revărsatele inflamatorii pleural, peritoneal sau articular);

– cu multe rezerve în interpretare, culturi de la poarta de intrare (mai ales cele din colul uterin, cu risc de suprainfecții cu alți germeni).

Coeficientul de certitudine este mare dacă se izolează același germen din mai multe culturi sau dacă germenul izolat provine din focare închise hematogene.

După izolarea și identificarea germenului se va recurge obligatoriu la testarea sensibilității la antibiotice, atât uzuale cât și de rezervă, prin antibiograme și determinarea valorii CMI față de preparatele alese.

34.8. Tratament

Poate mai mult decât în alte situații de gravitate, se impune un tratament complex (etiologic, patogenic de reechilibrare, simptomatic și igieno–dietetic) energic și cât mai rapid.

1. Terapia etiologică, deși de urgență, trebuie să permită recoltările prealabile necesare diagnosticului etiologic. Comportă două etape:

– ***terapia de primă intenție*** – până la confirmarea etiologică:

– se vor lua în considerare criteriile etiologice orientative;

– se va recurge obligatoriu la asocieri de 2 sau 3 preparate sinergice și complementare din punctul de vedere al spectrului;

– calea de administrare va fi, ori de câte ori este posibil, parenterală – mai ales i.v. in bolus– pentru asigurarea unor concentrații de vârf cât mai mari, în măsură să ducă la titruri eficiente tisulare.

– în alegerea preparatelor antibiotice, criteriile hotărâtoare sunt:

– probabilitatea etiologică;

– probabilitatea statistică a sensibilității germenului presupus;

– o biodisponibilitate în măsură să asigure titruri eficiente în toate localizările tisulare identificate sau probabile;

– absența unor contraindicații prin sensibilizare sau alte situații;

– toxicitate cât mai mică per dozis sau cumulativă;

– disponibilitate pentru o cură de durată mare (3–6 săptămâni);

– cât mai puține incompatibilități medicamentoase;

– preț de cost accesibil pentru asigurarea terapiei pe toată durata necesară.

Cu valoare orientativă, cele mai des folosite formule terapeutice figurează în **tabelul nr. 48** (modificat după M. Voiculescu).

Tabelul nr. 48 – Formule terapeutice recomandate în septicemii de diverse etiologii

Germenul cauzal	Antibioticele recomandate	Observații
Stafilococ patogen	Penicilină G	Doar pentru tulpini nesecretoare
	de penicilinază	
penicilinazo secretor	Oxacilină (și derivate)	Se asociază cu un aminoglicozid:
	Cefalosporine gen.I și II	(gentamicină, amikacină și deriv)
	Rifampicină	Pot fi folosite, în rezervă
	Lincosamide	Augmentin, Timentin, Unasyn
meticilinorezistent	Tienam, Meropenem	
	Vancomicină	
Streptococ β hem.	Penicilină (de electie)	În caz de sensibilizare se pot da Eritromicină, Cefalosporine I sau Lincomicină
Streptococ anaerob	idem	
Strept. pneumoniae	idem	
Streptococ viridans	Penicilină plus Streptomicină	
Streptococ grup B	idem	
Streptococ grup D	idem sau	Ampicilină plus Gentamicină
Meningococ	Penicilină G (de electie)	Cefalosporină I sau II
	Cloramfenicol	
	Cotrimoxazol	
	Rifampicină	
Gonococ	Penicilină G plus Kanamicină	cefalosporină I sau II
	Spectinomicină (doză unică)	
	fluorochinolone	
Branhamella	Cotrimoxazol	
	Cloramfenicol	
	Cefalosporine I sau II	
Acynetobacter Tienam	tetracicline, aminoglicozide	
Bacillus anthracis	Penicilină G	
	Eritromicină	
	Tetracicline	

Actinomyces	Penicilină G, Cotrimoxazol sau Tetracicline	(doze mari, prelungite)
Listeria monocytogenes	Ampicilină plus Streptomicină Cotrimoxazol	Eritromicină sau tetracicline, Cloramfenicol
Corynebacterium acnes	Eritromicină Penicilină G	Eventual cefalosporină I
Corynebact. diphteriae	idem	
Escherichia coli *Klebsiella pneum.* *Enterobacter* *Providencia*	Ampicilină, Amoxicilină, Augmentin Cefalosporine II Cotrimoxazol Fluorochinolone	De regulă se asociază un aminoglicozid
Proteus mirabilis (indol neg)	Cefalosporine II sau III Fluorochinolone Gentamicină sau Colimicină	De rezervă Ureidopenicilină
Proteus vulgaris (indol pozitiv)	Ureidopenicilină Fluorochinolonă Carbenicilină plus Gentamicină Ticarcilină sau Timentin	
Salmonelle non typhi	Ampicilină, Amoxicilină, Augmentin Cloramfenicol Cefalosporine gen II Fluorochinolone	
Serratia marcescens	Cefalosporină II sau III Fluorochinolone Cloramfenicol Ureidopeniciline	cu sau fără asociere de aminoglicozid
Haemophilus infl.	Ampicilină, Amoxicilină, Augmentin Cloramfenicol	Fluorochinolone
Piocianic	Ticarcilină (Timentin) Cefalosporină gen. II sau III Fluorochinolonă	plus aminoglicozid (Colimicină) plus aminoglicozid plus un aminoglicozid
Pasteurella multocida *Yersinia enterocolitica*	Penicilină G Eritromicină Cloramfenicol Tetracicline Streptomicină	de rezervă tetracicline
Francisella tularensis	Sreptomicină plus	tetracicline sau Cloramfenicol
Brucella	idem ca la Francisella tularensis Cotrimoxazol Fluorochinolone	
Clostridium	Penicilină G Cefalosporină I	
Bacteroides fragilis și alte spp	Lincosamide Cloramfenicol Metronidazol	Cefalosporine gen. III
Mycobacterii intracelulare	Ciprofloxacină Claritromicină, Azytromicină	plus Rifampicină plus Etambutol și clofazimină
Nocardia	Cotrimoxazol, Ampicilină	sau tetracicline
Candida spp	Amfotericină B plus Flucitozină Fluconazol	
Aspergillus	idem sau Itraconazol	
Cryptococcus neoformans	idem	
Histoplasma capsulatum	Amfotericină B plus Itraconazol	
Coccidiodes immitis	Amfotericină B sau Fluconazol	
Mucormicoză	Amfotericină B	Tratament chirurgical

Aflarea sensibilității germenului izolat va permite atât eventuala corectare a formulei de antibiotice, dar și eventuala ajustare a dozelor necesare, după determinarea CMI față de antibioticele alese.

– *Durata administrării antibioticelor* este adaptată evoluției fiecărui caz, dar nu este mai mică de 4 săptămâni; poate fi mai lungă în cazul afectării în procesul septic:

– a endocardului – când este necesară o terapie de 6–7 săptămâni, deoarece absența unei vascularizații proprii a valvelor nu permite o concentrare mulțumitoare a antibioticelor;

– a oaselor și articulațiilor – în care tratamentul combinat cu măsurile ortopedice de imobilizare poate determina o administrare de peste 3 luni (cazuri personale cu 4 și 6 luni de tratament medicamentos).

Controlul eficienței terapeutice se bazează pe argumente clinice și de laborator

1. ***Clinic***, contează:

a) *remisiunea febrei.* Persistența acesteia peste 7 zile sub tratamentul verificat *in vitro*, din punctul de vedere al sensibilității germenului în cauză, poate avea mai multe explicații:

- existența încă a unor focare septice supurate și nedrenate chirurgical (în părțile moi, profunde, revărsate lichidiene în seroase etc.).

  Evacuarea puroiului sau a exsudatului din seroase va remite spectaculos febra;
- existența unor artrite septice neimobilizate (febra va dispare după imobilizare);
- febră de sensibilizare la unul dintre antibioticele folosite (de obicei, aceasta se manifestă inițial prin febră, dar în zilele următoare se asociază și exantem alergic sau alte forme de manifestare specifică). Se probează prin dispariția febrei odată cu întreruperea administrării preparatului în cauză.

Dacă nici una dintre aceste situații nu se verifică, este posibilă:

– fie existența a încă unui germen cauzal asociat, nedescoperit (frecvent cazul germenilor anaerobi, când nu se execută de rutină și hemoculturi în mediu anaerob);

– fie apariția „într-o singură treaptă" a unor tulpini rezistente la medicația folosită.

Pentru elucidare se recomandă întreruperea antibioticelor pentru cel puțin 48 de ore și efectuarea a noi hemoculturi, inclusiv anaerobe.

b) – *remisiunea celorlalte elemente proprii răspunsului inflamator sistemic*, a stării generale și simptomatologiei acuzate.

2. ***De laborator:***

a) – remisiunea constantelor biologice modificate;

b) – verificarea nivelului de eficiență inhibitorie (NEI) sau bactericidă (NEB) a serului, sub tratamentul instituit.

Pentru aceasta se vor recolta două probe de ser de la pacient; prima în momentul unei concentrații maxime de antibiotic (de obicei la 30 de minute după ultima administrare) și a 2-a în momentul concentrației minime, adică imediat înaintea următoarei administrări. Cele două probe de ser vor servi drept diluție de antibiotic și se vor cerceta *in vitro*, în tuburi cu diluții binare progresive, ca și în cazul determinării CMI, puse, fiecare separat, în contact cu o cultură proaspătă de 16 ore a germenului izolat de la bolnav. *Treapta de diluție după care încetează acțiunea inhibitorie dă măsura eficienței.* (de ex., dacă ultima diluție inhibitorie a fost 1/32, înseamnă că serul nediluat este de 32 de ori mai mare decât acest titru limită, deci NEI = 32).

Pentru definirea NEB, din ultimele 2 tuburi cu acțiune inhibitorie (în cazul nostru din diluțiile 1/32 și 1/16) se va lua câte un inocul orb ce se va însămânța pe medii selective, în absența acțiunii inhibitorii a antibioticelor (se „repică"). Dacă germenii nu se dezvoltă, se deduce că au fost omorâți, iar valoarea NEB = NEI. Dacă se dezvoltă inoculul din diluția 1/32 dar nu și din cea 1/16, înseamnă că NEI = 32 dar NEB va fi doar 16.

Orice valoare a NEI de minim 8 conferă certitudine terapeutică (considerându-se că va fi în măsură să asigure titruri eficiente și în țesuturile afectate, unde concentrația este de obicei mai mică decât cea serică).

2. Terapia patogenică comportă mai multe aspecte:

– asigurarea monitorizării funcțiilor vitale într-o secție ATI, știind că bolnavii în stare de sindrom septic sever pot dezvolta cu ușurință un șoc septic sau un sindrom MSOF. Criteriile clinice de încadrare în acest sindrom de o deosebită gravitate sunt prezentate în **tabelul nr. 50**.

Se subînțelege astfel că se va acorda aceeași atenție reechilibrărilor hidro–electrolitice, acidobazice, azotate și a homeostaziilor afectate;

– în prezența unei curbe febrile de sensibilizare sau în situații de edem inflamator intens cerebral sau pulmonar, corticoterapia antiinflamatorie s-a dovedit salutară, sub protecție de antibiotice, în cure scurte de 4–7 zile – cât se consideră necesar;

– se poate recurge la hiparinizare în fața perspectivei evolutive către CID.

Tabelul nr. 50 – Parametrii clinici de definire a insuficiențelor organice în MSOF, conform Școlii franceze de medicină

ORGANUL INSUFICIENT	SEMNE CLINICE ȘI PARACLINICE
Cardiovascular	1. AV < 55/min 2. TA < 80 mm Hg 3. tahicardie sau fibrilație atrială 4. pH arterial < 7,25 cu $paCO_2$ < 50 mmHg
Respirator	1. frecvență < 5 min > 50/min 2. $paCO_2$ > 50 mm Hg 3. paO_2 / FiO_2 < 280 4. dependență de respirație artific. > 24 de ore
Renal	1. creatinină > 3,5 mg% 2. uree > 120 mg% 3.diureză < 480 ml/zi
Hematologic	1. NL < 1000/mm³ 2. Ht < 20% 3. NT < 20.000/mm³
Hepatic	1. CP < 15% cu factor V < 40% 2. Bilirubină totală > 6 mg%
SNC	1. scor Glasgow < 6 în absența sedării

3. Alte măsuri terapeutice utile:

– drenarea chirurgicală a colecțiilor purulente primare sau secundare accesibile (inclusiv evacuarea exsudatelor seroase);

– imobilizarea articulațiilor afectate în proces inflamator manifest;

– creșterea capacității de rezistență nespecifică, prin vitaminizare, terapie calcică, anabolizante de sinteză și, mai ales la copii și în cazuri de teren imun deprimat, dar cu beneficiu discutabil, imunoglobuline i.v., în perfuzie repetată la 3–5 zile (mai multe administrări).

4. Terapia igieno–dietetică se referă la:

– asigurarea repaosului la pat;

– asigurarea condițiilor de izolare (pentru a preveni unele suprainfecții) și de microclimat comfortabil;

– dieta va fi orientată după toleranța digestivă și necesarul de lichide și calorii, în funcție de vârsta și febra pacientului;

– controlul și întreținerea igienică a tegumentelor și mucoaselor, a sondelor urinare și a liniilor de abord venos transcutan etc.

Tratamentul sechelelor – va fi recuperator și ortopedic, mai rar în servicii de cardiologie sau chirurgie cardio–vasculară în cazul defectelor valvulare reziduale.

34.9. Profilaxia

În principiu, tratamentul corect al celor mai mici plăgi sau infecții ale pielii și mucoaselor înseamnă profilaxia septicemiei. Practic, se disting mai multe posibilități:

– o bună și întreținută *educație sanitară a populației,* nu numai în școli, ci și în colectivități de tineri (cămine muncitorești, colective în fabrici, șantiere, etc.) – în direcția:

– adresabilității mai bune la medic de la primele și micile semne de infecții locale sau de la primele semne de boală în situațiile deja complicate;

– combaterii tendinței către rezolvare empirică a micilor infecții localizate („stoarcerea" colecțiilor sau aplicarea de leacuri naturiste);

– urmăririi terapiilor recomandate pe toată durata necesară și combaterii tendinței la abandonarea prematură a lor imediat ce apar semnele locale de ameliorare;

– asigurării asepsiei și antisepsiei, mai ales în cazul persoanelor care-și administrează singuri medicația (diabeticii insulino–dependenți) sau droguri i.v. (situație cu frecvență tot mai mare și la noi în țară);

– profilaxie antibiotică în perspectiva unor intervenții sângerânde cu risc de bacteriemie (stomatologice, chiuretaje uterine), mai ales la persoanele cu risc (valvulari, cirotici, etilici, splenectomizați), ca și înaintea marilor intervenții chirurgicale mai ales pe cavități natural septice (intestin, genitale etc.). Administrarea se va începe cu 12 ore înaintea intervenției și se va continua minimum 2–3 zile după aceasta; chiar și drenajul chirurgical al colecțiilor purulente abcedate este bine să se facă după o acoperire antibiotică de minim 6–8 ore (furuncule, abcese radiculare, flegmoane). Administrarea va continua și după intervenție, pe o perioadă dictată de evoluție.

Partea a V-a

Boli cu poartă de intrare cutanată

Capitolul 35

LEPTOSPIROZELE

Leptospirozele formează un grup de boli comune omului și animalelor, intrând în categoria „antropozoonozelor"; îmbolnăvirea omului este în afara circuitului natural al bolii, acesta nefiind în măsură să asigure transmiterea în continuare a infecției (infecție tip „dead-line").

35.1. Definiție

Leptospirozele sunt boli infecțioase și contagioase comune omului și animalelor, produse de leptospire patogene pentru specia umană, și caracterizate printr-o evoluție autolimitantă de obicei benignă, dar cu posibilități de afectare severă a unor sisteme și organe cu risc letal. Formele clinice de manifestare variază de la infecții inaparente la boli febrile simple, boli febrile cu exantem, meningite seroase, până la forma cea mai severă de evoluție ictero-hemoragică și cu insuficiență renală acută, de obicei letală. Boala lasă imunitate specifică durabilă.

35.2. Etiologie

Leptospirele fac parte din familia Spirochetaceae, gen Leptospira cu două specii:

- *Leptospira interogans* - specie ce cuprinde 19 serogrupuri și 180 serotipuri patogene pentru om și animale;
- *Leptospira Biflexa*, cu 38 serogrupuri și 60 serotipuri, toate **nepatogene** pentru om.

Ambele specii posedă un același antigen fixator de complement de natură lipopolizaharido-peptidică, care joacă în același timp rol de endotoxină.

Aspectul morfologic nu permite deosebiri între leptospire, având o structură filiformă în lungime între 6 și 20 microni, cu capetele îndoite în formă de cârlig, datorită prezenței unui ligament central ca o coloană vertebrală, ce le asigură și mobilitatea, ca de serpentină sau tirbușon.

Rezistența în natură este bună la temperaturi joase (chiar ani de zile la minus 70 de grade) și câteva săptămâni în condiții de umezeală, la adăpost de soare și în mediu alcalin, dar nu rezistă la raze ultraviolete, la uscăciune, în mediul acid și la căldură.

Se cultivă pe oul embrionat și pe medii speciale (Korthof, Fletcher, ser de iepure cu apă peptonată). Nu se pot evidenția în produsele patologice, distrugându-se cu rapiditate în timpul prelucrărilor.

35.3. Epidemiologie

Leptospirele sunt cunoscute pe tot globul, cu deosebiri geografice în distribuția anumitor serotipuri, dictate de prezența animalelor ce dețin rolul de *rezervor de infecție* - mamiferele mici (rozătoare) și mari (câini, vulpi, porci, bovine).

Rozătoarele și carnivorele de talie mică fac *infecții inaparente cronice*, fiind persistent contagioase, în timp ce animalele mari fac forme de boală clinic manifestă cu evoluție prelungită sau cronică și uneori letală. Animalele elimină leptospire vii prin urină, datorită persistenței în tubii sănătoși și mai rar în cazul nefritei cronice. Astfel, pot contamina unele alimente depozitate în magazii (cazul rozătoarelor) sau apa - în bălți, lacuri, canale de irigație, bazine, ape curgătoare, orezării (de aici și boala cunoscută sub numele de „febra de orezării").

Omul bolnav poate fi și el excretor de germeni, dar pe o perioadă limitată.

Receptivitatea este generală, dar, judecând după riscurile de infecție, pe primul plan se plasează persoanele cu profesiuni sau preocupări în contact strâns cu apa: pescari, lucrători la irigații și în salubritate, lucrători în orezării, vânători - ca și cei în contact cu produsele sau carnea animalelor bolnave - îngrijitori și crescător de porci, cei din abatoare; prin aceasta se poate explica preponderența relativă a bolii la sexul masculin, în anumite profesiuni și - cazul țării noastre, în mediul rural. Ocazional, se poate îmbolnăvi orice persoană care prepară pentru consum carne bolnavă (în special rinichi) sau alte alimente contaminate prin accesul rozătoarelor.

Poarta de intrare este cutanată (la nivelul unor soluții de continuitate sau prin tegumentul intact) și posibil și mucoasă, mai ales digestivă.

Boala are carater sezonier de vară-toamnă, datorită oportunităților mult crescute prin scăldat, pescuit etc. și prin rolul favorizant al ploilor și inundațiilor.

Morbiditatea generală variază între 1,7 și 3,2/100.000 locuitori.

La noi în țară, cel mai frecvent identificate sunt *L. pomona, L. hebdomadis, L. icterohaemoragiae, L. canicola, L. grippotiphosa* și *L. seijroe* - și foarte rar *L. autumnalis, L. australis, L. ballum* ș.a.

35.4. Patogenie

De la poarta de intrare, leptospirele sunt rapid difuzate prin sânge în tot corpul, inclusiv în LCR și în ochi (traversează membranele prin mișcări active sau prin intervenția hialuronidazei). Rolul patogen al endotoxinelor este încă în discuție: deși animalele cu forme letale de boală prezintă unele manifestări de tip endotoxinic, participarea endotoxinelor ca atare nu a fost niciodată demonstrată.

În cadrul bolii Weil:

- icterul este rezultat al disfuncțiilor hepatocitare, fără citoliză, iar leptospirele au fost rareori prezente în ficat;
- leziunile renale sunt primitiv tubulare (tubii având frecvent leptospire în lumen), necroza tubulară apărând secundar hipoxemiei sau poate prin efect toxic direct al germenilor. În stadiile avansate pot apărea și leziuni de tip inflamator, aparent în urma depunerii de complexe imune la nivelul glomerulilor (aspect de glomerulonefrită prin complexe imune); poate juca un rol patogen și scăderea irigatului renal prin hipovolemia și hipotensiunea induse de leziunile vasculare endoteliale difuze;
- în LCR leptospirele sunt prezente doar în prima săptămână de infecție, în absența semnelor inflamatorii de meningită. Când sindromul meningean va apărea mai târziu, leptospirele nu mai pot fi găsite, ceea ce sugerează un mecanism de reacție imună;
- în umoarea apoasă, leptospirele pot persista luni, cu formarea de leziuni de tip uveită cronică sau recurențială;
- sindromul hemoragipar este secundar leziunilor endoteliale, cu vasculite și capilarite toxice este acceptată și o componentă hemolitică, unele dintre leptospire secretând hemolizine;
- pot apărea leziuni interstițiale pulmonare, vizibile și radiologic;
- au fost semnalate și cazuri de miocardite hemoragice focale;
- în ciuda mialgiilor acuzate, nu se găsesc leziuni musculare decât în unele forme prelungite, unde apar aspecte de tip inflamator, de infiltrate celulare între pachetele de fibre musculare.

35.5. Tabloul clinic

Leptospirozele evoluează pe model autolimitant.

Incubația este în general scurtă, între minimum 2-3 și maximum 18-20 zile, cu o medie de 10-14 zile.

Debutul este febril, de obicei brusc, cu manifestări nespecifice de tip pseudogripal (curbatură, stare de rău, astenie). Această primă fază de 4-7 zile este numită „septicemică", datorită prezenței leptospirelor în sânge, LCR și diverse țesuturi. La examenul clinic se poate găsi o hepato-splenomegalie moderată, hiperemie conjunctivală, mai rar exanteme rujeoliforme și pneumonie de tip interstițial, cu tuse și uneori expectorație redusă.

În majoritatea cazurilor, boala se oprește după această primă fază (cazul bolilor febrile simple, „febre de orezării"), alteori urmează o scurtă remisiune clinică de 1-2 zile, după care apare o a doua fază clinic manifestă (meningite, exanteme, icter), prin mecanism de reacție imună, perioadă în care leptospirele mai pot fi prezente doar în tubii uriniferi, urină și umoarea apoasă, dispărând însă din sânge și LCR. Doar în leptospiroza ictero-hemoragică, în primele 2-3 zile mai pot fi izolate leptospire din sânge (vezi schema din **figura nr. 38**).

Această a doua fază poate dura săptămâni sau luni de zile, cea mai lungă și severă evoluție fiind în cazurile de leptospiroză ictero-hemoragică.

În această fază își fac apariția anticorpii circulanți.

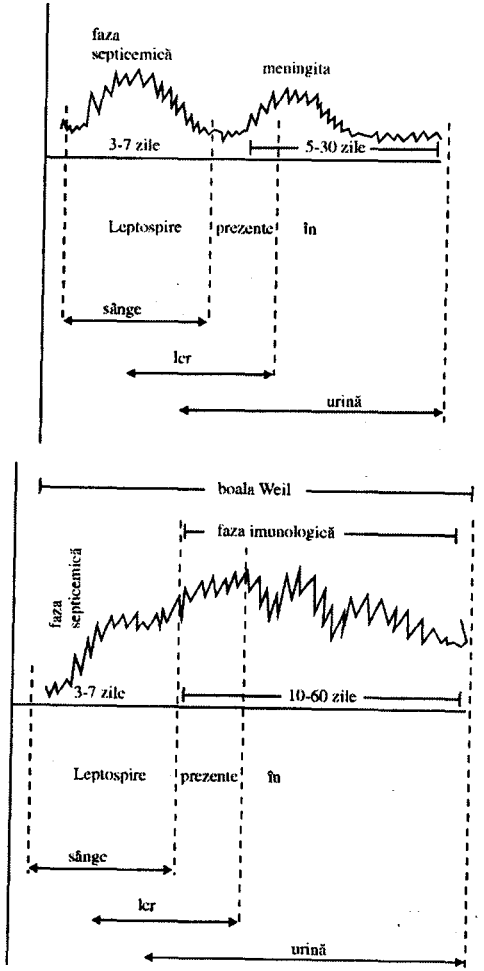


Fig. nr. 38 – Schema evoluției leptospirozelor

35.5.1 Forme clinice

După gravitate, au fost descrise:

- forme inaparente - recunoscute doar prin virajul ulterior de anticorpi;
- forme fruste - pseudogripale, cu evoluție ușoară și nespecifică de boală acută febrilă rapid reversibilă;
- *boală febrilă simplă* (cunoscută și ca „febră de orezărie") - tabloul dominant este febra cu manifestările însoțitoare (curbatură, stare de rău, astenie, inapetență etc.) cu evoluție între 5-7 zile, fiind expresia doar a primei faze evolutive, de tip septicemic. Boala poate fi produsă de oricare dintre leptospirele patogene, dar cu frecvență mai mare se izolează *L. grippotiphosa*, *L. canicola* și *L. hebdomadis*.
- *boală febrilă cu exantem* - este foarte asemănătoare celei precedente, atât ca manifestare clinică (având în plus exantemul), cât și ca durată a evoluției.

Exantemul este de tip maculopapulos, rujeoliform, dar se instalează într-un singur puseu. Este generalizat, nepruriginos, nu are tendință la confluere și durează peste 7 zile, fără să lase pete reziduale. Boala ridică dese probleme de diagnostic diferențial cu alte febre exantematice virale; doar serodiagnosticul pozitiv pentru leptospire clarifică în final etiologia;

- *boală febrilă prelungită* (cu aspect tifoidic) – se întinde și peste faza a doua patogenică de evoluție, în care pot fi găsite manifestări fruste urinare și meningeene, uneori și respiratorii, cu aspect de pneumonie interstițială perihilară. Durata evoluției se întinde între 2 și 3 săptămâni. Neavând elemente clinice definitorii, diagnosticul se susține doar pe virajul anticorpilor specifici;
- *meningita leptospirotică* - a fost deja prezentată la capitolul meningitelor cu lichid clar. Seamănă în linii mari cu forma precedentă, cu deosebirea că tabloul clinic va fi dominat de simptomele și semnele meningeene.

Durata evoluției este între 2-3 săptămâni, cu vindecare spontană fără sechele. Diagnosticul poate fi sugerat epidemiologic (contact recunoscut cu porci sau cu carne - rinichi de porc), știind că cel mai frecvent este dată de *L. pomona* - dar nu numai!

- *forma oculară - poate fi consecința oricărei forme de infecție, aparentă sau nu.* În cursul fazei septicemice, leptospirele pot penetra ochiul și să persiste în umoarea apoasă nestingherite, la adăpost de acțiunea mijloacelor de apărare ale organismului (în speță anticorpii specifici circulanți). În timp, după o latență de luni de zile, evoluează către o uveită cronică sau recidivantă, greu tratabilă (știind că penetrarea în ochi a antibioticelor este aproape nulă) și de cele mai multe ori soldată cu pierderea vederii;
- forme oligosimptomatice:
  - formă cu sindrom hemoragipar dominant - s-au descris forme febrile cu epistaxis prelungit;
  - formă icterică simplă - cu tablou de icter febril, de tip colestatic, care se deosebește de boala Weil prin absența sau discreția afectării viscerale multiple.

Leptospiroza icterohemoragică - boală descrisă de Weil și cunoscută și sub numele lui. Este forma cea mai severă de leptospiroză, cu letalitate între 15 și 40% - mai mare la persoanele cu diverse tare anterioare și la vârstnici. Poate fi dată de mai multe leptospire, dar cel mai frecvent este implicată *L. icterohemoragiae.*

Tabloul clinic întrunește în mod caracteristic 5 sindroame definitorii:

- sindromul inflamator (febril, cu mialgii difuze și persistente și creșterea caracteristică a VSH și leucocitoză);
- sindromul hemoragipar (cu purpură, epistaxis, gingivoragii, hemoragii mucoase - mai ales conjunctivale, mai rar digestive sau bronhopulmonare, sunt posibile menometroragii);
- sindromul icteric - de tip colestatic intracelular, foarte intens și de nuanță rubinie, poate atinge valori extreme de bilirubină conjugată - chiar peste 40 mg% în ser, dar nepruriginos prin neimplicarea și a sărurilor biliare; nu se însoțește de sindrom citolitic, valorile ALAT fiind normale sau discret crescute.

Durează mai multe săptămâni (6-8);

- sindromul meningean (prezentat deja în detaliu, este de obicei frust, participarea sa fiind mai frecvent infraclinică; doar la puncția rahidiană se dovedește o reacție inflamatorie moderată, cu aspect icteric-hemoragic, rareori clar al LCR, cu celularitate de câteva zeci-sute de elemente/mmc, proteinorahie moderat crescută);
- sindromul excretor poate fi dominant în tabloul clinic. Se instalează progresiv cam în primele 3-5 zile de reinstalare a febrei, concomitent cu icterul, prin oligurie ce trece în anurie în 2-3 zile (peste 80% dintre cazuri). Aceasta se va însoți apoi și de înrăutățirea vizibilă a stării generale, prin fenomenele clinice și biochimice proprii insuficienței renale acute: astenie foarte mare, stare toxică, cefalee, curbatură, vomismente, uneori agitație; în sânge cresc foarte rapid valorile creatininei la peste 12-16 mg%, ale ureei (peste 4 g%) - și mai ales ale Na și K. Apar semnele acidozei metabolice, care se poate decompensa rapid. În absența intervenției energice și precoce, se produce decesul într-un interval de 5-7 zile de anurie. Anuria se remite extrem de încet, după 1-2 luni de la instalare - timp în care pacientul are șanse de supraviețuire doar în condiții de hemodializă repetată (într-o observație personală diureza a fost reluată după 53 ședințe de hemodializă). În convalescență diureza este inițial abundentă (între 4-6 litri/24 de ore) cu o urină hipo– sau izostenurică, deficitul de concentrare putând persista sechelar pe viață (de cele mai multe ori vindecarea este cu acest defect).

La bolnavii decedați se pot găsi și alte afectări viscerale. În 1/10 dintre cazuri se găsește o miocardită acută; tabloul dominant este de congestie și hemoragii viscerale, inclusiv în substanța cerebrală (afectare manifestată în ultima parte a evoluției prin fenomene encefalitice și comă).

Boala lasă imunitate specifică de tip; în convalescență, supraviețuitorii au un minus ponderal impresionant (uneori depășind 20 kg), atât prin consum, cât și prin dieta restrictivă proteic din timpul evoluției.

35.6. Complicații și sechele

Insuficiența renală reziduală și uveita sunt principalele complicații. S-au mai descris unele forme nervoase prin mecanism imun (encefalite, mielite, polinevrite) și avort la gravide.

35.7. Diagnosticul pozitiv

Se sprijină pe datele clinice (inclusiv epidemiologice) - care trebuie să orienteze către un tratament cât mai rapid, ideal încă în faza septicemică a evoluției:

- *epidemiologic* sunt sugestive:
  - apariția sezonieră de vară-toamnă;
  - corelarea cu scăldatul sau udarea accidentală în iazuri, bălți, chiar șanțuri amenajate în lacuri contaminate cu apele reziduale de la crescătorii de porci, șanțuri de irigație etc.;
  - expunerea profesională - în orice sezon;
  - existența rozătoarelor în gospodărie, etc.;
- *clinic și de laborator*- evoluția febrilă fără semne localizatoare, eventual cu exantem și cu sindrom biologic inflamator intens.

În cazul bolii Weil este semnificativ tabloul clinic cu icter febril intens, rubiniu, și insuficiență renală acută.

- **diagnosticul etiologic, indispensabil confirmării bolii,** este posibil în două moduri:

- *prin izolarea leptospirei* pe medii speciale (Korthof, Fletcher), posibilă în faza septicemică din sânge, LCR, urină - ulterior din urină și mai puțin din celelalte umori;
- *serologic* - punând în evidență apariția și creșterea în timp a titrului anticorpilor specifici. În prima etapă se face *reacția de fixare a complementului,* folosindu-se *L. biflexa patock* (prin aceea că posedă același antigen fixator de complement, comun tuturor leptospirelor) nepatogenă uman. Titrul minim pozitiv este considerat = 1/16. Serurile pozitive merg mai departe la *reacția de aglutinare* (singura în măsură să identifice serotipul leptospirei cauzale).

Reacția pune în contact, pe o placă mare de sticlă prevăzută cu godeuri, serul bolnavului - în diluții progresive, cu suspensie de leptospire vii în prezența unui colorant vital (albastru de metilen) făcând posibilă cercetarea paralelă a mai multor leptospire suspectate; după 30 de minute de contact, leptospirele recunoscute de anticorpii din ser se aglutinează în ghemuri ușor vizibile la microscop (cu putere de mărime mică), își pierd mobilitatea, iar în următoarea oră se fragmentează (liză), în timp ce celelalte leptospire nu suferă nici un inconvenient.

Lucrând cu leptospire patogene vii, această reacție comportă un foarte mare risc de infecție și de aceea este efectuată doar în câteva laboratoare de referință dotate cu posibilități corespunzătoare de

protecție. Titrurile anticorpilor specifici cresc progresiv la mai multe determinări în convalescență; la început cresc anticorpii aglutinanți față de mai multe leptospire, dar la determinările ulterioare în convalescență vor continua să crească doar titrurile față de leptospira cauzală (atingând valori peste 1/3.600), în timp ce titrurile satelite, explicabile prin existența unor antigene asemănătoare (cross reacting) la alte leptospire, vor scădea.

Mai modern au fost introduse și alte teste de diagnostic serologic (ELISA„ contra-imunelectroforeză, RIA).

Vizualizarea letospirelor în produsele biologice, deși considerată posibilă, este greu de realizat din cauza friabilității mari la prelucrarea de laborator (centrifugare, colorare).

35.7.1. Diagnosticul diferențial

În funcție de forma clinică, se face cu alte boli cu manifestări asemănătoare.

Formele febrile simple, cu sau fără exantem, trebuie diferențiate de alte stări febrile (gripă, pneumonii, febră tifoidă, viroze respiratorii, viroze eruptive, trichineloză etc.).

Leptospiroza icterohemoragică va trebui diferențiată de:

- ictere febrile de alte etiologii (tumorale, obstructive însoțite de infecții ascendente - cu angiocolite secundare, din cursul unor pneumonii, septicemii etc. - în toate putând apărea și o azotemie secundară - sau cu mononucleoza infecțioasă însoțită de icter), în toate existând „chei" de diagnostic clinic, imagistic și de laborator specifice;
- ictere cu azotemie (din ciroze decompensate, ictere toxice prin tetraclorură de carbon sau alte toxine exogene, în toate existând și un proces de citoliză mult mai exprimat și uneori sindrom biologic inflamator);
- ictere cu sindrom hemoragipar și afectare serioasă a stării generale - mai ales în caz de hepatită acută severă cu mare insuficiență hepatică, comatoasă (în care există o citoliză foarte intensă, concentrația de protrombină este prăbușită, iar sindromul inflamator biologic este minim).

Meningitele trebuie diferențiate de alte stări însoțite de hipertensiune intracraniană (procese „înlocuitoare de spațiu") - în care lipsește febra, și cu meningitele de alte etiologii (a se consulta și capitolul meningitelor).

35.8. Tratament

Boala este încadrată în grupa A a bolilor transmisibile, cu spitalizare și tratament obligatorii, cu declarare nominală. Ca atare:

1. se impun măsuri igieno-dietetice, de izolare și repaos la pat. Cazurile de leptospiroză icterohemoragică vor fi internate direct în

secții de terapie intensivă, în perspectiva monitorizării biologice și eventual a epurării extrarenale;

2. tratamentul etiologic se impune în perioada septicemică - adică în prima perioadă de evoluție (de 5-7 zile). Majoritatea autorilor afirmă că mai târziu este inutil. Școala românească susține utilitatea terapiei etiologice chiar și mai târziu, inclusiv în convalescență, ca profilaxie secundară a uveitei leptospirale, deseori soldată cu cecitate.

Se recurge la betalactamine (penicilină G în doze mari, penetrante în spațiul subarachnoidian și în ochi, respectiv 8 mil. ui/kg/zi la adult, sau Ampicilină în doze de 6 g/zi). La cei sensibilizați la penicilină se va administra tetraciclină sau Cloramfenicol (cu o mult mai bună penetrare). Durata tratamentului va fi între 7 și 10 zile.

3. Tratamentul patogenic se impune în formele severe cu insuficiență renală; în primele zile se recomandă forțarea diurezei pentru menținerea funcționalității excretorii, prin doze foarte mari de Furosemid (câte 5-6 fiole o dată la fiecare 4-6 ore). Dacă tentativa eșuează în următoarele 24-36 de ore, se va recurge la metode de epurarea extrarenală, în principal prin rinichi artificial. Indicația de hemodializă trebuie să nu aștepte creșterea foarte mare a creatininei și ureei, pentru că riscul de accidente vine din partea hiperpotasemiei (stop cardiac), mult mai dificil de evaluat prin ionogramă (din cauza că valorile serice nu evoluează perfect paralel cu cele intracelulare, este mult mai utilă examinarea segmentului ST și T pe electrocardiogramă). În paralel se va monitoriza pacientul și din punct de vedere al echilibrului acidobazic, al bilanțului nutritiv etc.

Formele mai puțin severe vor primi perfuzii cu glucoză și ser fiziologic pentru asigurarea echilibrului circulator și hidroelectrolitic. Se mai recurge la fortifiere cu vitamine din gr. B, C și K.

35.9. Profilaxia

Boala la om fiind doar accidentală, pe primul plan se impun măsurile de protecție a muncii, de deratizare și de educație sanitară și civică - mai ales în rândul tineretului. Pe parcursul spitalizării se va asigura dezinfecția continuă, știind că urina bolnavului poate conține leptospire vii.

Animalele din crescătorii și câinii pot fi vaccinați, iar exemplarele bolnave sunt sacrificate. Se acceptă că vaccinarea la câini nu împiedică infecția, ci doar boala, acesta devenind contagios infraclinic. Nu există profilaxie specifică la om, cazurile bănuite de infecție accidentală pot primi chimioprofilaxie cu penicilină 5-7 zile.

Capitolul 36

RICKETTSIOZELE

36.1. Definiție

Reprezintă un grup de îmbolnăviri ale omului și animalelor, destul de heterogen clinic, produse de rickettsii, transmise prin intermediul unor gazde intermediare cu rol de vectori, boli caracterizate printr-o evoluție autolimitantă cu febră, leziuni microvasculare difuze caracteristice și imunitate durabilă și specifică după boală.

36.2. Etiologie

Rickettsiile sunt microorganisme infrabacteriene - ca dimensiuni și structură biologică, clasate în familia Rickettsiaceae, genul Rickettsia. Din aceeași familie mai fac parte genurile *Coxiella, Ehrlichia* și *Bartonella* (fostă *Rochalimea*).

1. Morfologic, au aspect de mici cocobacili Gram negativi cu dimensiuni sub 1 micron (până la max 2), fiind la limita vizibilității cu microscopul optic, și cu o structură evoluată, asemănătoare bacteriilor:
   - posedă toate elementele constitutive (nucleu, citoplasmă, membrană, perete celular polizaharidic) și o sumă de antigene specifice de specie și de grup;
   - posedă ambii acizi nucleici (DNA și RNA);
   - posedă endotoxine (unele).
2. Se multiplică pe model bacterian, prin diviziune binară.
3. Demonstrează patogenitate proprie, chiar cu variații de virulență (cazul *Coxiellei burnetti);*
4. Sunt înzestrate cu linii metabolice relativ evoluate, dar imperfecte, ceea ce face să rămână *dependente de substanța vie* - de unde și denumirea curentă de *infrabacterii intracelulare* (din toată familia doar *Bartonella* se poate cultiva pe geloză sânge).
5. Aceasta determină și sensibilitatea doar la unele antibiotice (tetracicline - de elecție, Cloramfenicol, Cotrimoxazol (o parte), macrolide, Rifampicină (inconstant) și fluorochinolone.

6. Pot fi cultivate, deci, doar pe celule vii - ou embrionat sau pe animale de laborator, ceea ce le apropie de virusuri. Izolarea rickettsiilor de la bolnav poate fi obținută prin inocularea sângelui acestuia intraperitoneal la cobai; acesta va dezvolta leziuni caracteristice scrotale, de unde se pot obține în continuare microorganismele pentru identificare.

7. Au o rezistență apreciabilă în mediul extern (în special *Coxiella burnetti),* mai ales la uscăciune și temperatură scăzută; în afara vectorilor - cum este cazul *Rickettsiei prowazecki* în crotele păduchilor – se mențin viabile și patogene luni de zile.

8. Antisepticele le distrug rapid.

36.3. Epidemiologie

Rickettsiile sunt răspândite pe tot globul, dar inegal repartizate.

Deosebirile geografice sunt determinate de arealul rezervorului natural animal de infecție și al vectorului specific, ceea ce face ca unele dintre rickettsioze să existe doar în anumite zone geografice **(tabelul nr. 51).** În regiunile respective bolile cauzate sunt considerate endemice prin persistența rezervorului de infecție, cazurile de boală putând apărea sporadic sau în epidemii, în legătură cu diferiți factori cu rol epidemogen:

- *condiții climatice* - care dirijează ciclul biologic al vectorilor transmițători, făcând ca îmbolnăvirile să aibă caracter sezonier, dar și

- *anumite condiții ce favorizează transmiterea la om* - printre care se discută nivelul de sanitație, nivelul socio-economic, aglomerațiile sau anumite condiții de excepție ca în cazul unor calamități naturale.

Tabelul nr. 51 – Rickettsiozele umane

Boala	Agentul patogen	Rezervorul animal	Vectorul principal	Distribuția geografică
RICKETTSIOZE CU REZERVOR STRICT UMAN				
Tifosul exantematic	*R. prowazeckii*	omul	păduche	universală
de recădere	idem	idem		idem
Febra de 5 zile	*Bartonella quintana*	idem	păduche	Eurasia, America
Tifosul murin	*R. typhi*	șobolan	purice	universală
Febre pătate a Munților stâncoși	*R. rickettsii*	rozătoare sălbatice	căpușe	America (N, S)
de Sao Paolo		câini, vulpi		
de Columbia		căpușe		
Febra pătată	*R. canada*	rozătoare sălbatice	căpușe	Canada, SUA
Febra butonoasă	*R. conorii*	idem, câine	căpușe	Europa, Africa
Febra de Kenia	?	idem, idem	căpușe	Africa
F. de căpușe din Africa de sud		idem, idem	căpușe	Africa
F. de căpușe din India		idem, idem	căpușe	India
F. de căpușe din Asia de N	*R. sibirica*	rozătoare sălbatice	căpușe	Siberia, Mongolia
Tifosul de Queensland	*R. australis*	idem, marsupiale	căpușe	Australia
Tifosul Tsutsugamushi	*R. tsutsugamushi*	rozătoare, larve de căpuși	căpușe	Japonia
Rickettsioza variceliformă	*R. akari*	rozătoare sălbatice	larve de căpuși	SUA, Asia
Febra Q	*Coxiella burnetii*	bovine, ovine		universală
Ehrlichioza	*E. chafeensis*	câine	căpușe	SUA, Asia

Pentru o mai bună înțelegere, se pot încerca diverse clasificări:

a. din punct de vedere al rezervorului de infecție, rickettsiozele sunt;

- cu rezervor strict uman (tifosul exantematic și de recădere și febra de tranșee sau „de 5 zile"). De la bolnav la persoana receptivă, infecția este transmisă prin intermediul păduchilor de corp;

- cu rezervor extrauman (animale - rozătoare sălbatice, șobolani, șoareci de casă, câini, vulpi, bovine, ovine, chiar și unele păsări - și unii vectori care devin la rândul lor rezervor transmisibil transplacentar). Aici intră tifosul murin, febrele pătate - sau de căpușe, febra Q etc.). Omul bolnav nu poate transmite boala, nefiind parazitat natural de vectorii în cauză;

b. după vectorul transmițător se poate vorbi de:
- tifosuri de păduche (tifosul exantematic, febra de tranșee);
- tifosuri de purici (tifosul murin, transmis prin intermediul puricilor de șobolan);
- febre de căpușe (inclusiv larve) - majoritatea febrelor „pătate";
- fără vectori (febra Q - nu necesită transmitere prin vectori, infecția se poate contracta aerogen și digestiv);

c. după similitudinile antigenice și caracterele de cultivare intracelulară se cunosc:
- grupul tifosurilor (tifosul exantematic și de recădere, tifosul *murin* și tifosul *tsutsugamushi);*
- grupul febrelor pătate;
- altele (febra Q și febra de 5 zile).

Cea mai mare parte dintre rickettsii coabitează cu vectorii (căpușe) pe toată viața acestora, unele transmițându-se urmașilor, transplacentar (cazul *R. rickettsii, R. akari* și *R. tsutsuygamushi). Rickettsia prowazekii* îmbolnăvește vectorul (păduchele) care dezvoltă o enterocolită acută letală în 1-3 săptămâni, timp suficient, însă, pentru a transmite infecția la alte persoane.

36.4. Patogenie

Rickettsiile transmise prin vectori dezvoltă îmbolnăviri prin leziunile endoteliale (*vasculite* determinate de proliferarea microorganismelor în celulele endoteliale ale arteriolelor, venulelor și capilarelor), dispersate difuz în tot organismul gazdei. Pornind de la aceste endotelite se vor forma noduli inflamatori perivasculari, adventiciali, descriși de Fränkel, care stau la baza leziunilor trombotice, hemoragice, din formele însoțite de exantem. Vasculitele antrenează și tulburări de permeabilitate parietală care explică evoluția către colaps sau CID din formele severe de boală, ca și suferința unor organe vitale - miocardită, nefrită, meningoencefalită.

Deși participarea toxinelor a fost dovedită experimental pe animale, rolul lor în patogenia bolii umane nu este cert.

36.5. Posibilități de diagnostic etiologic

Tabloul clinic nu este în toate cazurile suficient de exprimat pentru a permite un diagnostic pozitiv în cazurile izolate, deci în absența unor argumente epidemiologice. Aceasta face indispensabil diagnosticul etiologic, de laborator; se poate recurge, de la caz la caz, la:

1. *vizualizare în țesuturi,* rickettsiile fiind prezente în citoplasma celulelor endoteliale (doar *R. rickettsii,* în febra pătată a Munților Stâncoși, este prezentă în nucleu). Colorația Gram este depășită ca performanță de colorațiile Giemsa și Gimenez. Rezultate mai bune se obțin prin tehnica imunofluorescentă - folosită curent în diagnosticul *R. rickettsii* în piele (bioptic) și în căpușe.
2. *cultivarea organismelor* se poate realiza din sângele pacientului:
   - prin inoculare intraperitoneală la cobaiul mascul;
   - prin xenodiagnostic (aplicarea pe pielea pacientului a unor păduchi „free germ" pentru 24 de ore, care vor fi apoi recoltați și studiați).
   Păduchele este considerat cel mai sensibil animal la *rickettsia prowazekii;*
   - pe ou embrionat.
3. *Serodiagnostic*
   - cea mai veche este *reacția Weil*-Felix (1915). Serul bolnavului aglutinează o cultură de Proteus vulgaris tulpina OX.19, datorită existenței unor antigene cross-reacting cu antigenele rickettsiene. Reacții similare, cu alte tulpini de Proteus (OX.2, OX.k etc.), au fost adaptate și pentru diagnosticul altor rickettsioze cu excepția febrei Q, febrei de 5 zile și a rickettsiozei variceliforme;
   - *reacția Kudicke-Steuer* este o variantă de diagnostic rapid, pe lamă, a reacției Weil-Felix, folosind aceeași tulpină de Proteus QX.19 în contact cu serul pacientului suspect. Nu se pretează la titrare, are valoare orientativă, dar a fost foarte utilă, în epidemii, mai ales în condiții de război. Nu se mai folosește;
   - reacții serologice specifice, cu antigene rickettsiene:
   - reacția de fixare a complementului;
   - reacția de hemaglutinare indirectă (pasivă);
   - imunofluorescență directă și indirectă;
   - ELISA.
4. Alte posibilități de diagnostic etiologic;
   - reacții de amplificare genică (PCR) utilă în dovedirea rickettsiemiei;
   - intradermoreacție cu antigen rickettsian (mai degrabă este un test de receptivitate sau imunitate).

RICKETTSIOZE ÎNTÂLNITE PE TERITORIUL ȚĂRII NOASTRE

I. TIFOSUL EXANTEMATIC (Tifos epidemic, Tifos istoric)

Definiție

Tifosul exantematic este o boală infecțioasă și contagioasă specific umană, determinată de Rickettsia prowazekii, transmisibilă prin intermediul păduchilor (corporis, capitis și chiar pubis) și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă cu febră, exantem și manifestări de boală generală severă, urmată de imunitate durabilă.

Fostul bolnav păstrează în organism rickettsii vii la nivelul unor endotelii vasculare, cu posibilitatea reactivării bolii după ani sau zeci de ani în condiții de depresie imună (tifosul de recădere sau boala Brill-Zinser) sau a unor leziuni vasculare, cauze ale unor manifestări patologice specifice altor specialități medicale (endarterite obliterante, infarct de miocard, avort habitual etc.).

Epidemiologie

Boala este universală, sub formă endemică (prin persistența unui rezervor latent de infecție la foștii bolnavi), putând dezvolta oricând cazuri sporadice sau izbucniri epidemice prin asocierea unor factori socio-economici favorizanți apariției vectorilor (parazitarea populației receptive). Păduchii de corp și de cap sunt apanajul direct al igienei personale defectuoase, al sărăciei sau lipsurilor obiective de săpun, apă curentă etc. Astfel de condiții se realizează în timp de războaie, cu migrații largi de populație, lipsuri materiale și alimentare, supraaglomerații, condiții improvizate de trai și mai ales în timp de iarnă și primăvară timpurie.

Procesul epidemiologic se realizează astfel:

- *rezervorul de infecție* este strict uman. (Ca un fapt de curiozitate, *Rickettsia prowazekii* a fost găsită și în sângele unor veverițe zburătoare din sudul continentului american, de la care se presupune că s-a putut transmite omului prin purecii animalului).

În urma unei infecții anterioare, omul poate păstra indefinit rickettsii în anumite structuri endoteliale, în stare probabil latentă; în această stare, *persoana în cauză nu este contagioasă.* Dacă, însă, apar condiții de depresie imună severă (cum s-a dovedit a fi denutriția cumulată cu eforturi și privațiuni prelungite), se crează condițiile reactivării ciclului biologic al rickettsiilor în organism, cu reapariția unei stări de boală clinic manifestă, *inclusiv cu rickettsii libere în circulație. Orice persoană cu rickettisemie este rezervor de infecție;*

- *contagiozitatea* durează între ultimele 2 zile înaintea debutului febril, până la intrarea în convalescență;

- *calea de transmitere* este prin vector *(pediculus corporis* și *pediculus capitis,* și se admite și posibilitatea transmiterii prin *Phtirius pubis). Orice păduche ce ar parazita acum bolnavul, sugând sângele infectat, poate să preia rickettsiile și să le transmită mai târziu altei persoane, receptive.* Procesul parcurge mai multe etape patogenice:

- după ingestia rickettsiilor, păduchele se îmbolnăvește el însuși (se apreciază chiar că este animalul cel mai sensibil la infecția cu *R. prowazwkii)* - va dezvolta o enterocolită acută severă cu evoluție letală după 15 zile de la prânzul infectant. Este cert că rickettsiile se vor multiplica intens în intestinul păduchelui, iar dejectele sale vor conține cultură pură de rickettsii. Păduchele nu transmite rickettsiile ereditar, astfel că ouăle acestora sunt indemne;

- păduchele deja infectat părăsește bolnavul, foarte repede după ce acesta a devenit febril (este pretențios, nu-i convine hipertermia), și trece pe o gazdă sănătoasă - cu temperatură normală, convenabilă;

- prin enterocolită, păduchele răspândește rickettsii odată cu crotele sale, pe suprafața tegumentelor și lenjeriei noii gazde. *Păduchele nu inoculează rickettsii prin înțepătură* (cum se petrece în cazul țânțarilor care transmit malaria prin salivă), dar irită pielea prin înțepături și prin deplasările pe suprafața pielii, ceea ce produce prurit cutanat;

- *pacientul se inoculează singur, prin leziunile de grataj,* permițând rickettsiilor de la suprafața pielii să penetreze tegumentele pe la nivelul eroziunilor;

- *receptivitatea este generală* - cu excepția foștilor bolnavi;

- calea de penetrare este în principal cutanată - prin eroziunile de grataj și chiar prin pielea indemnă; este posibilă și

- pe cale mucoasă (conjunctivală);

- prin inhalare de praf ce conține crotele păduchilor (cazuri de boală profesională în laboratoare);

Rickettsiile au o mare rezistență în mediu în crotele uscate de pe lenjeria foștilor bolnavi, având capacitate infectantă și după mai multe luni (cazuri de boală apărute după folosirea unor haine „primite de pomană" ale foștilor bolnavi).

Patogenie

Tabloul general a fost deja prezentat în capitolul precedent.

De la poarta de intrare rickettsiile se vor multiplica la nivelul unor endotelii vasculare, cu dezvoltarea ulterioară a rickettsiemiei, prin care germenii difuzează în tot corpul, producând noi leziuni de endotelită a micilor vase (arteriole, venule și chiar capilare). Leziunea endotelială se complică ducând la o panangeită trombotică, cu leziuni inflamatorii adventiciale, dezvoltând nodulii perivasculari caracteristici descriși de Frankel și Popov (cu participarea histiocitelor, fibroblaștilor, dar și a limfocitelor și polinuclearelor, cu formarea de adevărate granuloame).

Vasculitele sunt prezente peste tot, dar cu o densitate mai mare în cord, encefal, rinichi și piele. Consecutiv vor apărea și:

- hiperpermeabilizare parietală, cu extravazarea fluidelor în țesuturi, edem inflamator (cerebral);

- hipovolemie, hemoconcentrație, putând evolua până la colaps sau șoc;

- hipoproteinemie;

- insuficiență renală prin scăderea irigatului renal, cu hiperazotemie inițial extrarenală, dar putând deveni lezională prin suferința ischemică a nefronilor;

- leziuni distrofice parenchimatoase, cumulative în organele vitale (cardiace, nervoase).

Este posibilă și participarea endotoxinelor, deși implicarea lor directă încă nu a fost dovedită decât experimental.

Tabloul clinic

Boala evoluează pe model autolimitant - sau ciclic, parcurgând perioadele cunoscute (incubație, invazie, fază de stare, declin și convalescență).

Incubația se înscrie între 7 și 14 zile (medie 8-10).

Perioada de invazie durează 3-4 zile: debutul este febril, cu frisoane, curbatură - mai rar mialgii localizate ale spatelui, cefei și cefalee, uneori greață și vomă, până la aspect de meningism, îmbrăcând un aspect pseudogripal. Se asociază astenie și stare de rău general, iar febra se menține în platou.

Perioada de stare începe cu apariția exantemului, aproximativ în a 5-a zi de la debut.

Exantemul se instalează rapid progresiv, inițial pe trunchiul superior, cu generalizare rapidă. (Se susține de către autorii clasici că respectă fața, palmele și plantele, dar în observațiile personale nu am constatat acest caracter). Este constituit din macule mici cu aspect stelat, ce pălesc la presiune în primele 24 de ore, ca să devină apoi petesiale, cu dimensiuni inegale și intensități variate de culoare, fapt ce a sugerat asemănarea cu „un cer înstelat". Intensitatea exantemului este proporțională cu severitatea bolii.

În faza de stare se menține febra și pot apărea manifestări din partea organelor și sistemelor afectate:

- *afectarea nervoasă* constă în perturbări ale senzoriului, cu apatie, somnolență, delir, stare confuzională și - deseori, fenomene neurologice, fie de tip cerebelos (incoordonare a mișcărilor fine, tremurături intenționale - inclusiv ale limbii și globilor oculari, astazie-abazie, mers titubat), fie cu dizartrie și fenomene de trunchi cerebral (dispnee/polipnee centrală, tulburări de deglutiție). LCR, chiar în absența sindromului meningean, este clar sau xantocrom cu celularitate variabilă - de obicei câteva zeci (mononucleare polimorfe, alteori și polinucleare) și hematii - în absența unor accidente de puncție. Traseul EEG este de obicei disritmic de tip iritativ difuz;
- *afectarea circulatorie* - cel mai des hipotensiune - până la colaps în formele severe, mai rar semne clinice de suferință cardiacă - dar mai frecvent pe ECG (tulburări de conducere diverse);
- *afectare excretorie* - hiperazotemie, oligurie, sindrom urinar patologic;

Faza de declin survine spontan cam la 14 zile de la debut prin scăderea in lizis a febrei și remisiune clinică și biologică, trecând pe nesimțite în

Faza de convalescență - marcată încă de fatigabilitate și anergie mai ales infecțioasă.

După circa o lună se poate constata căderea tranzitorie a părului.

Boala lasă imunitate specifică durabilă.

După un interval de zeci de ani, sunt posibile fie recăderi (explicate prin persistența în organism a rickettsiilor), fie chiar reinfecții.

Evoluția este întreruptă dacă se începe tratamentul antibiotic în primele zile ale fazei de stare, după completarea tabloului clinic și precizarea diagnosticului; febra scade în 24-48 de ore și starea generală se ameliorează spectaculos cu vindecarea aparentă rapidă. Tratamentul tardiv poate să nu întrerupă mersul bolii.

Forme clinice

- forme inaparente (frecvente la copii);
- forme fruste sau ușoare - la copii și persoane vaccinate;
- forme medii (cele mai multe, obișnuite în cazurile sporadice);
- forme severe, hipertoxice, grevate de letalitate ridicată, întâlnite pe organisme imun deprimate sau în condiții de epidemii secundare stărilor de calamitate (în ultimă instanță, tot prin calitatea deficitară a terenului în condiții de privațiuni, denutriție etc).

Diagnosticul pozitiv

Se susține pe date:

- **epidemiologice** (condiții de epidemie, dar mai ales existența unei stări de parazitare a bolnavului (prezența de păduchi, de leziuni de grataj și urme de înțepături, ca și de ouă aderente la firele de păr). Atenție - lipsa păduchilor poate orienta diagnosticul către un tifos de recădere!
- **clinice** - în special pe asocierea sugestivă:
  - febră persistentă - în tablou;
  - exantem petesial stelat;
  - afectare neurologică;
- **date de laborator:**
  - hematologic, există modificări nesemnificative (leucocitoză cu neutrofilie, VSH accelerată moderat);
  - urinar - sindrom urinar patologic, mai rar hematurie macroscopică, sau albuminurie dozabilă;
  - biologic - hiperazotemie, perturbări hidroelectrolitice și acidobazice;
- **bacteriologic:** *izolarea rickettsiilor* din sânge prin
  - inoculare intraperitoneală la cobai;
  - excepțional s-a recurs la xenodiagnostic;
  - se mai poate recurge la inoculări pe ou embrionat;
- **serologic** prin:
  - *reacția Weil-Feil* cu antigene de *proteus vulgaris* tulpina OX.19 (titrul minim semnificativ este de 1/256 sau 1/400); anticorpii apar după prima săptămână de boală, dar ating titrul semnificativ în plină fază de stare, cu maxim în convalescență (peste 1/1000, chiar și 1/10.000) și dispariție ulterioară rapidă, în 3-6 luni.

Reacția este negativă în tifosul de recădere;

- *reacția de fixare a complementului cu antigen rickettsian* permite diagnosticul și în cazuri inaparente sau atipice, la un titru minim semnificativ de 1/128 (1/200). Prin tehnica modificată de Murray și Gaon poate permite diferențierea de cazurile cu tifos de recădere. Obișnuit se recurge la titrarea în dinamică pe seruri pereche;
- *reacția de hemaglutinare pasivă*, de asemnenea cu antigen specific de *R. prowazekii* - la un titru semnificativ de 1/128 sau 1/200 (în funcție de scara de diluție).
- *reacție de imunofluorescență indirectă*, ca și
- *testul ELISA* - folosește antigene specifice fixate pe un suport și evidențiază anticorpii din ser, în funcție de suportul IgM sau IgG, ceea ce permite diferențierea tifosului de primoinfecție (IgM) de cel de recădere (IgG);

- **intradermoreacția** cu antigen rickettsian - se pozitivează târziu în convalescență. Este doar un test de diagnostic retroactiv de sensibilizare întârziată (ca și idr. la PPD).

Diagnosticul diferențial

Este la fel de dificil în cazurile sporadice, obligând la:

- infirmarea altor boli acute febrile (gripă, rujeolă în invazie, febră tifoidă, tuberculoză, meningite virale, leptospiroze, septicemii, pneumonii, febră recurentă etc.) sau neinfecțioase (febră reumatică, boli de sistem - colagenoze, ș.a. la debut);
- infirmarea altor boli febrile cu exantem - mai ales cu meningococemia și alte septicemii cu tabloul petesial prin embolii sau prin CID, cu purpura Henoch-Shonlein, dar și cu o serie de viroze, boli de sistem cu tablou difuz de vasculite și purpură generalizată (trombopatii, leucoze cu sindrom hemoragipar etc.);
- infirmarea altor rickettsioze cu exantem (așa numitele „febre pătate");
- diferențierea de tifosul exantematic de recădere (în care reacția Weil-Felix este negativă, comparativ cu testele RFC și hemaglutinare pasivă - cu antigene rickettisene care sunt pozitive, iar testul ELISA demonstrează existența de IgG).

Tratamentul

Cumulează măsuri etiologice, patogenice și igieno-dietetice.

Terapia etiologică trebuie începută cât mai devreme, imediat ce se ridică suspiciunea de diagnostic, fără să se aștepte confirmarea de laborator (întârzierea terapeutică poate costa viața pacientului).

Deși rickettsiile sunt sensibile la mai multe antibiotice cu spectru larg, preparatul de elecție este **Tetraciclina** (ca atare în doze de 30 mg/kg corp - circa 2-2,5 g/zi) sau **Doxiciclina** per os sau parenteral, 200 mg în prima zi (100 mg la 12 ore) apoi 100 mg/zi. Durata terapiei

este de o săptămână, maxim 10 zile în cazuri mai severe sau tratate cu întârziere. Unii autori au semnalat vindecări cu doar 100 mg Doxiciclină, administrată în primele zile de boală.

Gravidele și persoanele sensibilizate la tetracicline primesc fie **Eritromicină** sau o altă macrolidă (gravidele), fie **Cloramfenicol** sau o **chinolonă** - pentru aceeași durată, la dozele uzuale.

Terapia patogenică se impune în cazurile severe și constă în măsuri de monitorizare a funcțiilor circulatorii, excretorii și chiar și respiratorii, cu menținerea echilibrelor hidroelectrolitic și acidobazic, asigurarea necesarului de nutrienți și vitamine etc. De reținut că miocardita nu răspunde la digitalice.

Cazurile însoțite de encefalopatie răspund la terapie depletivă osmotică (Manitol i.v.) și antiinflamatorie steroidică - cu **Dexamethasonă i.v.** sau **Hemisuccinat de hidrocortison i.v. sau i.m.**

Terapia igienodietetică constă în izolare (boală din grupa A de boli infecțioase, cu internare și tratament obligatoriu în spital și cu declarare nominală în 24 de ore) cu asigurarea repaosului la pat pe toată durata evoluției și o dietă de cruțare - mai ales hipoproteică în cazurile de hiperazotemie și hiposodată în cazurile tratate cu corticosteroizi.

Profilaxia

Toate verigile procesului epidemiologic pot face obiectul măsurilor de prevenire a bolii:

- măsurile față de rezervorul de infecție - constă în izolarea promptă a cazului de boală și dezinfecție terminală;
- măsurile față de calea de transmitere - măsuri speciale de dezinsecție a lenjeriei, hainelor, așternuturilor și a altor efecte în contact cu bolnavul. Se recurge la insecticide remanente de tip DDT, Lindan, Malathion, ș.a. în pulberi sau soluții, chiar în săpun;
- măsuri față de masa receptivă, în focar = supravegherea contacților și chimioprofilaxie cu antibiotice timp de 5 zile.

În condiții de epidemie, pe lângă măsurile de educație sanitară și dezinsecție cu aplicare generală, se poate recurge la vaccinare. **Vaccinul** se prepară din cultură de rickettsii pe ou embrionat, inactivate prin tratare cu formaldehidă. Schema de vaccinare presupune două inoculări s.c. de 1 ml la interval de 14 zile, cu un rapel după 6 luni cu aceeași doză.

II. TIFOSUL DE RECĂDERE (BOALA BRILL-ZINSSER)

Definiție

Tifosul sau boala Brill-Zinsser este o formă de tifos exantematic apărut sub formă sporadică, prin reactivara infecției persistente la foștii bolnavi de tifos exantematic (chiar dacă aceștia au avut doar o formă inaparentă de boală).

Reactivarea vechii infecții a atras și denumirea de „tifos istoric", agreată de unii autori, și este favorizată de scăderea capacității de apărare a organismului, prin diferiți factori debilizanți.

Istoric

Prima relatare aparține lui Brill (1910), care a făcut publice observațiile sale pe un număr mare de cazuri de boală (255) cu aspect tific și uneori sever printre imigranții de proveniență est-eutopeană sosiți în Statele Unite după călătorii epuizante transatlantice, în condiții de privațiuni și subalimentație. Abia după 25 ani, Zinsser a emis ipoteza etiologică a recrudescenței vechii infecții rickettsiene.

Persistența rickettsiilor în organism a fost demonstrată mai târziu de Price (1955), care a reușit izolarea rickettsiilor din ganglionii inghinali de la doi foști bolnavi de tifos exantematic, la zeci de ani după boală.

Particularități și deosebiri față de tifosul exantematic de primoinfecție

1. Din punct de vedere epidemiologic:

– apare doar în cazuri sporadice;

– nu are caracter sezonier;

– nu este condiționat de existența păduchilor, infecția nefiind secundară parazitării;

– invers, dacă boala coincide cu existența păduchilor, aceștia vor putea transmite boala altor persoane, transformând cazul într-un veritabil focar de infecție sau de declanșare a unei epidemii;

– afectează persoane adulte (peste 40 ani) sau vârstnici, nu se întâlnește la copii și tineri;

– de cele mai multe ori bolnavii recunosc existența tifosului exantematic în antecedentele personale. Statistic, riscurile de reactivare se înscriu mai ales în intervalele de 12–50 de ani sau de 35–40 de ani după infecția primară (Kostrzewski cit. de M. Voiculescu).

2. Din punctul de vedere clinic:

– predomină formele ușoare și cele atipice sau fruste – explicabil prin existența unei anumite imunități reziduale;

– evoluția este mai scurtă, faza de stare intrând mai repede în declin. Evoluția totală nu depășește astfel 10–11 zile;

– exantemul poate lipsi, iar când este prezent este mai rar și mai puțin intens (de obicei maculos, rareori petesial) și de scurtă durată (1–3 zile);

– afectarea nervoasă este de obicei prezentă – cu astenie, uneori obnubilare sau somnolență, mai rar dezorientare, și cu manifestări cerebeloase moderate – tremurături, incoordonare, astazie–abazie, iar LCR este constant modificat (discret xantocrom, zei de celule și discretă albuminorahie);

– afectarea circulatorie și renală lipsesc în cele mai multe cazuri, fiind totuși posibile în cazurile mai severe.

3. Din punct de vedere diagnostic:

– izolarea rickettsiilor reușește mai greu, rickettsiemia fiind scurtă;

– serologic:

– *reacția Weil–Felix este de obicei negativă* sau în titru nesemnificativ, mai mic decât valoarea prag de diagnostic (1/256);

– *reacțiile cu antigene rickettsiene sunt totdeauna pozitive* (RFC ca atare sau tehnica modificată de Murray și Gaon, hemaglutinarea pasivă, microaglutinare, imunofluorescență și ELISA – ultimele demonstrând existența anticorpilor de tip IgG).

4. Din punct de vedere patogenic, deși în majoritatea cazurilor este vorba de reactivări ale vechii infecții, *nu se exclude posibilitatea unor reîmbolnăviri* pe terenul debilitat prin aceeași factori auxiliari (cazuri ce ar trebui definite ca „tifos exantematic repetat prin reinfecție"). Pentru aceasta pledează unele argumente epidemiologice și de laborator. Astfel, persistența rickettsiilor în organismul fostului bolnav, chiar în absența tratamentului antibiotic, este apreciată doar la 33% dintre pacienți.

5. Din punct de vedere terapeutic, de obicei nu sunt necesare măsurile patogenice; terapia etiologică este, însă, la fel ca în tifosul de primoinfecție.

Tratamentul altor forme de exprimare clinică a persistenței rickettsiilor (trombangeite obliterante, infarctul de miocard, avorturi habituale) nu este rezolvat, în ciuda unor tentative de tratament prelungit (de 6 săptămâni) cu tetracicline.

O explicație plauzibilă ar fi aceea că în toate aceste cazuri asistăm la exprimarea consecințelor locale a leziunilor vasculare, de ordin hemodinamic, și nu la o reactivare adevărată a ciclului de replicare, astfel că acțiunea asupra rickettsiilor, chiar pentru antibioticele cu bună penetrare intracelulară – cazul cloramfenicolului și a unor macrolide, este iluzorie.

III. FEBRA BUTONOASĂ (Febra de Marsilia)

Definiție

Febra butonoasă este o boală acută infecțioasă produsă de *Rickettsia conorii,* transmisă omului prin intermediul căpușei de câine – *Ripicephalus sanguineus,* și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă cu febră, exantem caracteristic și imunitate durabilă și specifică.

Etiologie

Rickettsia conorii este agentul atât al febrei butonoase – în țările europene și nord-africane din jurul Mării mediterane – cât și al „febrei de căpușe" din anumite zone sud-africane (Kenia și Africa de Sud).

Nu se deosebește morfologic de celelalte rickettsii, ci doar antigenic.

Epidemiologie

Boala are o incidență maximă în zona bazinului mediteraneean, dar există și la noi în țară.

Rezervorul de infecție este animal:

- câinele – în Europa și America de Nord;
- rozătoare sălbatice – în Africa;
- căpușele ce parazitează aceste animale și care pot transmite infecția tranplancetar urmașilor.

Calea de trasmitere – este prin vectori, prin înțepătura căpușelor *Ripicephalus sanguineus* – în cazul câinilor, sau celor din genurile *Ixodes, Haemophysalis și Amblyomma* – în Africa.

Căpușele sug sângele animalului bolnav cu rickettsiemie actuală și fac la rândul lor o infecție infraclinică persistentă, rickettsiile având astfel condiții de multiplicare. Ajunse pe o nouă gazdă, căpușele o vor inocula prin înțepătură (prânz infectant).

Omul bolnav nu transmite boala altor persoane.

Poarta de intrare. Omul nu este o gazdă preferată de căpușe, iar infecția umană este doar excepțional produsă prin astfel de „prânz infectant". De cele mai multe ori este vorba de un proces bifazic:

– într-o primă etapă omul se contaminează pe tegumentele degetelor în timpul când curăță căpușele fixate în pielea câinelui (căpușa se fixează prin introducerea capului și torsului în profunzimea pielii, rămânând în exterior doar abdomenul, care se balonizează cu sângele ingerat, ajungând la dimensiuni cât un bob de porumb sau de fasole). Cum extragerea căpușei este dificilă (posibilă doar dacă se eliberează singură), de obicei se ajunge la distrugerea ei, sângele din abdomen răspândindu-se pe tegumentele animalului și degetele omului;

– rickettsiile aflate la suprafața tegumentului vor penetra fie la nivelul unor soluții de continuitate (cazul porților de intrare periunghiale), fie – mai frecvent, la nivelul mucoasei conjunctivale – „duse cu mâna" de către persoana în cauză.

La locul de intrare se va forma în timp o mică **pată** neagră („șancrul de inoculare").

Receptivitatea este generală.

Boala are un pronunțat caracter sezonier de vară, indus de ciclul biologic al căpușelor vectoare.

Patogenie

La nivelul porții de intrare va avea loc o primă stație de multiplicare a rickettsiilor în endoteliile vaselor locale, a căror trombozare stă la originea petei negre ce va apărea pe parcursul evoluției. De aici, se vor răspândi ulterior – pe modelul celorlalte rickettsioze, infecția devenind sistemică. Febra este produsă de rickettsiemie, dar consecutiv se dezvoltă leziuni difuze granulomatoase perivasculare atât în piele (cu formarea exantemului caracteristic), dar și viscerale (pulmonare, intestinale, renale, cardiace, cerebrale etc.).

Tabloul clinic

Incubația este scurtă – de 5–7 zile.

Debutează relativ brusc cu febră și frisoane, astenie, curbatură, având un tablou nespecific pseudogripal. La aceasta se adaugă formarea șancrului de inoculare – ca o mică pată neagră indurată, de dimensiuni reduse (câțiva mm) și adenopatiei sensibile în teritoriul limfatic regional. Mucoasa conjunctivală – în cazul implicării ca poartă de intrare, prezintă semne inflamatorii vizibile (hiperemie, edem, prurit).

Faza de stare începe după 2–3 zile, odată cu apariția *exantemului.* Acesta este definit prin:

- apariție în pusee repetate mai multe zile;
- este generalizat, cuprinzând și trunchiul și membrele – inclusiv palmele și plantele, posibil și fața;
- este inițial maculo-papulos rozat, pentru ca să devină net papulos indurat, ca niște perluțe în piele, ceea ce a sugerat și denumirea de „butonos";
- nu este foarte des, leziunile fiind la distanțe de peste 10 cm între ele.

Concomitent, se mențin și febra și celelalte manifestări clinice din invazie și se pot adăuga semne de suferință din partea viscerelor afectate (greață și vomă, stare confuzională sau de obnubilare, somnolență, fatigabilitate și astenie, hipotensiune arterială).

Faza de declin și convalescență survine cam după 10–14 zile de la debut.

Evoluție și prognostic

Boala este considerată benignă – fără letalitate, deși forme severe sunt posibile la persoane în vârstă sau cu depresie imună. Predomină formele ușoare (la copii) și medii, de obicei necomplicate.

Complicațiile apar rar (pneumonie, leziuni vasculare, hepatite granulomatoase).

Diagnosticul pozitiv

Se susține pe datele *clinice* (febră persistentă cu exantem caracteristic, eventual și șancrul de inoculare), *anamnestice* (confirmarea contactului cu căpușele și sângele lor cu ocazia unor acțiuni de curățire a câinilor) și de *laborator:*

– vizualizarea Rickettsiilor pe biopsie cutanată în imunofluorescență (nu este o metodă de rutină);

– izolarea *R. conorii* prin inoculare pe ou embrionat sau intraperitoneală la cobaiul mascul, a unui prelevat de sânge de la bolnav;

– serologic: *reacția Weil-Felix* cu antigene de proteus vulgaris OX.2 și chiar de OX.19
(poate fi negativă în faza de stare, cu pozitivare ulterioară în convalescență);
**reacția de fixare a complementului* cu antigen rickettsian;
*ELISA *și imunofluorescență* cu antigene specifice – ambele sensibile și de actualitate.

Diagnosticul diferențial

Se face cu alte boli febrile cu exantem, infecțioase sau sistemice, amintite în cazul tifosului exantematic – pe argumente clinice și de laborator, ca și cu alte rickettsioze (doar de laborator).

Tratamentul

Bolnavul trebuie spitalizat – boala intrând în grupa A de boli transmisibile, cu internare, tratament și declarare nominală obligatorii.

Se va recurge cât mai devreme la tratament etiologic cu **Tetraciclină** – în doze de 2–2,5 g/zi la adult, pe o perioadă de 7 zile. Pentru o mai bună toleranță se poate recurge la **Doxiciclină** – 200 mg în prima zi și doar câte 100 mg în zilele următoare.

Copiii și gravidele care au contraindicație formală, ca și persoanele sensibilizate la tetracicline, pot primi fie o Fluorochinolonă, fie **Cloramfenicol,** în doze uzuale pe aceeași durată.

În cazuri mai severe se poate recurge la o terapie antiinflamatorie, antitermică sau sedativă.

De obicei nu este necesară dieta, iar repaosul la pat va dura cât perioada febrilă.

Profilaxia

Singurele măsuri eficiente țin de educația sanitară, de prevenire a tentativelor de smulgere a căpușelor din pielea câinilor parazitați, în locul acestor practici recomandându-se măsuri energice de dezinsecție a cotețelor, purtarea de materiale anticăpușe (zgarde respingătoare) etc.

În cazuri particulare de contact deja realizat, se poate face o cură de antibiotic de 5 zile cu scop de chimioprofilaxie postaccident.

IV . FEBRA Q (Tifosul pulmonar)

Definiție

Este o boală acută infecțioasă și foarte contagioasă comună animalelor și omului, produsă de *Coxiella burnetii* și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă cu febră și manifestări de tip pneumonic și imunitate durabilă după vindecare. Există și forme evolutive cronice granulomatoase (hepatite, endocardite).

Etiologie

Coxiella burnetii constituie un gen separat în familia Rickettsia din ordinul Rickettsiales. Se deosebește de celelalte rickettsii prin mai multe caractere biologice:

– se multiplică în fagolizozomii celulelor gazdă;

– prezintă variații de virulență: din „faza I" – prezentă în infecția naturală pe gazde animale sau umane, poate trece în „faza a II-a" – în urma pasajelor repetate pe ou embrionat;

– rezistență mai mare în mediu și la agenții dezinfectanți, neavând nevoie de vectori pentru a se trasmite de la o gazdă la alta;

– poate reproduce infecție experimentală la șoareci și la cobai.

Epidemiologie

Febra Q este endemică (prin rezervorul animal) și răspândită pe tot globul. A fost descrisă prima dată în Australia, prima denumire propusă fiind „febra de Queensland". Apare la om sub formă sporadică, dar mai ales de mici izbucniri epidemice în rândul personalului în contact cu animalele bolnave (caracter dominant de boală profesională).

Rezervorul de infecție este animal. Au fost identificate aproximativ 80 de specii animale și de păsări, ce pot face și transmite boala. Între acestea, cel mai mare rol epidemiologic îl au vitele mari (bovine, cabaline, ovine, caprine etc.), dar și o sumă de rozătoare sălbatice, câini și pisici.

Căpușele care parazitează animalele bolnave vor face la rândul lor infecții persistente (*Ixodes, Haemophysalis, Ambblyomma*) adăugându-se astfel rezervorului natural animal, și cu posibilitate de a transmite infecția de la un animal la altul, într-un sistem paralel și neobligatoriu de propagare a bolii la animale.

Calea de transmitere a infecției la om este directă, nu necesită vectori.

Au fost probate mai multe căi posibile:

-- aerogenă – cea mai frecventă, prin inhalarea prafului purtător de germeni în suspensie. Aceștia provin din dejecte, dar mai ales din

sângele expus liber – cazul lochiilor și sîngerărilor la nașteri și al sacrificărilor în spații închise. Această cale este acceptată în cazurile de îmbolnăvire a personalului în grajduri, abatoare, industria lânii și pieilor, în laboratoare de cercetare etc.;

– digestivă – prin ingestia unor produse contaminate secundar sau primar (lapte de la animalele bolnave consumat crud – nepasteurizat sau nefiert, sau a produselor lactate – brânză, lapte bătut, smântână, unt etc.

Excepțional, s-au descris cazuri de transmitere interumană prin transfuzii de sânge sau aerogen.

Receptivitatea este generală. Se apreciază că în toată scara animală, **omul este animalul cel mai sensibil la infecția cu Coxiella burnetii,** în asemenea măsură încât cazul de boală umană este adeseori revelator pentru focarul necunoscut de infecție la animale.

Patogenie

După inhalare, Coxiellele se multiplică în plămâni unde vor dezvolta de altfel și leziuni inflamatorii consecutive, de unde se pot apoi distribui în tot organismul, cu afectare viscerală.

Spre deosebire de infecția cu rickettsii, *nu se dezvoltă leziuni vasculare* endoteliale, deși este posibilă multiplicarea în endotelii alături de alte celule (miocardice, hepatice).

Tabloul clinic

Forma clinică cea mai frecventă este **infecția inaparentă**, decelabilă retroactiv pe argumente epidemiologice și serologice.

Proporția acesteia față de boala clinic manifestă este în medie de 20–30/1.

Forma de **boală acută febrilă nediferențiată** cu evoluție autolimitantă se situează, ca frecvență, pe locul 2, fiind considerată cea mai frecventă manifestare clinică de infecție. Are o durată de câteva zile, evoluția fiind benignă, asemănătoare virozelor respiratorii. Diagnosticul este posibil pe date epidemiologice și de laborator, datele clinice fiind nespecifice.

Infecția acută sau boala propriu–zisă, cel mai bine cunoscută: deși evoluează autolimitant, aceasta este mai lungă și de severitate mai mare:

– incubația se situează între 2 și 3 săptămâni;

– debutează febril și se manifestă în principal prin semne de afectare respiratorie (tuse seacă, dispnee, dureri toracice) și generale – cu mialgii difuze, cefalee, astenie și amețeli, fatigabilitate și transpirații la eforturi mici;

– evoluția se menține febrilă, timp de 14–21 de zile în absența tratamentului etiologic, cu un declin lent către convalescență;

– examenul obiectiv este destul de sărac – evidențiind semne discrete pulmonare (submatitate, scăderea murmurului vezicular). Uneori se găsește o hepatomegalie cu sindrom moderat de citoliză, dar fără icter, și – mult mai rar, tahicardie, semne stetacustice cardiace de pericardită (frecătură) sau tulburări de ritm. Ocazional, pot apărea semne de afectare meningocerebrală (sindrom meningean, modificări de senzoriu și – excepțional – semne neurologice). Nu există exantem;

– investigația complementară este în măsură să probeze afectarea viscerală;

– radiologic, se pune în evidență *un tablou de* **pneumonie interstițială,** *cu opacități de tip subcostal, difuze, asemănate cu* ***„aspectul de geam mat"****, uneori* multiple sau bilaterale și persistente mult după remisiunea clinică a bolnavului. Mult mai rar, s-au descris și aspecte de condensare de tip alveolar.

– se pot depista tulburări de hematoză, cu scăderea presiunii parțiale a oxigenului și creșterea CO_2;

– traseul ECG poate pune în evidență perturbări de conducere și de complex QRS sau ST, mult mai frecvent decât expresia clinică a afectării cardiace.

Infecția cronică este rară, probabil favorizată de scăderea capacității de apărare a organismului, fapt ce permite persistența coxiellei intracelular în mioendocard sau ficat. Se va ajunge la tablouri de hepatită cronică granulomatoasă și miocardopatie cronică sau endocardită subacută.

Diagnosticul acestor afectări cronice se sprijină pe:

– hepatomegalie sensibilă, anicterică, histologic fiind vorba de leziuni difuze de tip granulomatos și celule multinucleate sincițiale, cu evidențierea antigenelor de coxiella prin imunofluorecență și serodiagnostic pozitiv;

– evoluție febrilă moderată, dar prelungită, la o persoană cu leziuni valvulare cicatriciale, anemie hiporegenerativă, hepatosplenomegalie, sindrom inflamator intens și hemoculturi persistent negative. Ecocardiografic pot fi vizualizate vegetații valvulare, iar serologia este pozitivă pentru *Coxiella.*

Diagnosticul pozitiv

Se sprijină pe argumentele epidemiologice și clince prezentate, în special aspectul radiologic fiind deosebit de sugestiv (aspectul de geam mat sau existența mai multor focare uni sau bilaterale).

Laboratorul clinic nu aduce elemente semnificative de sprijin (VSH moderat crescută – și foarte mare în infecția cronică – cazul endocarditei, leucogramă puțin modificată; uneori, un sindrom moderat de citoliză cu hepatosplenomegalie – ceea ce obligă în continuare la un diagnostic diferențial riguros cu toate hepatitele cronice etc).

Laboratorul bacteriologic este în măsură să confirme diagnosticul prin:

– *izolarea germenului* (*Coxiella* poate fi cultivată, ca și rickettsiile, prin însămânțarea sângelui bolnavului pe ou embrionat sau intraperitoneal la cobaiul mascul);

– *serologic*, prin reacții specifice cu antigen de *Coxiella* (nu există antigene cross–reacting cu cele de proteus vulgaris, astfel că nu se poate face și Weil–Felix). Se recurge la:

- reacția *de fixare a complementului în dinamică*, pe două prelevate la un interval de două săptămâni. Reacția se lucrează cu un antigen atenuat de *Coxiella* cultivată în serie pe ou embrionat, slab patogenă (de faza II), din rațiuni de protecție a operatorului. Semnificativă pentru diagnostic este creșterea de cel puțin 4 ori a titrului de anticorpi între cele două determinări. Sensibilitatea este mai mică, astfel că pentru un diagnostic mai fiabil, cum se impune în cazul endocarditelor, se va lucra cu antigene de faza I. Se mai pot face în ultimul timp și:
- *reacția de hemaglutinare pasivă;*
- *ELISA;*
- *testul imunofluorescenței indirecte* – toate cu sensibilitate superioară;
- *intradermoreacția cu antigen de Coxiella* – valoare de diagnostic retroactiv, clasic folosită, nu este de actualitate.

Diagnosticul diferențial

La debut trebuie avute în vedere toate bolile acute febrile infecțioase, în funcție de sezon (viroze respiratorii, streptococii, gripă etc.). Odată cu constituirea sindromului respirator se impune diferențierea de alte tipuri de pneumonii acute și cronice, dar și cu alte tipuri de pneumopatii mai rare (sarcoidoză, pneumocistoză, tuberculoză miliară la debut, neoplazii, serozite, etc.).

Afectarea hepatică obligă la diagnosticul diferențial cu toate tipurile de hepatite cronice și ciroze (postinfecțioase, etanolice etc.) prin datele de laborator.

Afectarea cardiacă trebuie diferențiată de celelalte tipuri etiologice de endocardite subacute, în special din categoria cu hemoculturi negative. Una dintre cele mai frecvente posibilități de diagnostic diferențial este proba terapeutică, *Coxiella burnetii* nefiind sensibilă la acțiunea betalactamineor (obișnuit folosite în diverse scheme asociate în tratamentul endocarditelor).

Tratamentul

Este în principal *etiotrop*. În cazurile de infecții acute cu afectare pulmonară se va administra de elecție **Tetraciclină** p.o. (2–2,5 g/zi timp de 7–10 zile), eventual **Doxiciclină** – mai bine tolerată, în doze de 200 mg, apoi câte 100 mg din ziua a 2-a, pe aceeași durată. Cazurile

de intoleranță pot primi **Cloramfenicol** în doze de 3 g/zi sau **Cotrimoxazol** câte două cp la 12 ore, **fluorochinolone** (2 cp/zi p.o) sau **Rifampicină** (în doze de 600 mg/zi), toate pe aceeași durată.

Endocarditele necesită un tratament de lungă durată (obișnuit mai multe luni, chiar ani), cu o terapie asociată de tip **Tetraciclină cu Cotrimoxazol sau cu o fluorochinolonă sau cu Rifampicină.** Eficiența terapeutică va fi controlată periodic prin evoluția sindromului inflamator și biochimic, precum și imagistic (ecocardiografic), atât în cursul tratamentului cât și după întrerupere pe o perioadă între 6 și 24 de luni.

În caz de eșec terapeutic se impune o soluție chirurgicală.

Tratamentul patogenic este necesar foarte rar – când se va recurge la antiinflamatoare nesteroidiene, antitusive, eventual la o terapie depletivă blândă, prin diuretice de ansă (în cazuri de tendință la retenție hidrosalină).

Profilaxia

Pentru personalul expus la risc profesional se recurge la un instructaj riguros de protecție a muncii și eventual la vaccinare (cu un vaccin total, inactivat – intens reactogen, putând avea reacții post vaccinale severe). Controlul stării de sănătate al animalelor nu are eficiența dorită, putând evolua – cel mai frecvent – infraclinic.

Pe aceeași linie se recomandă și măsuri de educație privind consumul laptelui numai după fierbere sau pasteurizare.

Cazul de boală umană se spitalizează obligatoriu (boală din grupa A, cu declarare nominală), iar în focar se va efectua o testare serologică a celorlalte persoane pentru confirmarea numărului real de îmbolnăviri (majoritatea inaparente) în vederea tratamentului antibiotic corespunzător.

Capitolul 35

ANTRAXUL (Cărbunele)

37.1. Definiție

Este o bolă acută infecțioasă și foarte contagioasă produsă de *Bacillus antracis*, transmisă omului direct sau indirect de la ierbivorele bolnave sau decedate, evoluând cel mai frecvent printr-o formă cutanată cu evoluție benignă și aspect caracteristic de „pustulă malignă" și, mai rar, prin forme viscerale gravissime de tip bronhopneumonie sau enterocolită hemoragice, septicemie sau meningoencefalită hemoragică, cu evoluție invariabil letală.

Denumirile populare frecvent întâlnite în țara noastră sunt: „cărbune", „dalac", „răsfug" și chiar „buba neagră".

37.2. Istoric

Primele consemnări despre această boală se regăsesc în Biblie, în cartea Genezei, unde se vorbește despre a cincea ciumă care a distrus vitele egiptenilor (1491 înainte de Christos). Ulterior, se găsesc consemnări extrem de sugestive despre antrax, care a afectat deopotrivă oamenii și animale în scrierile arhaice indiene, greci și romane. Ultima epidemie serioasă în Europa a fost consemnată în secolul al XVII-lea sub denumirea de „otrava neagră" – care ulterior a primit denumirea de pustulă malignă. Cea mai recentă mare epidemie la om a fost înregistrată în 1979, în Africa (Zimbabwe).

37.3. Etiologie

Bacillus antracis este un bacil Gram pozitiv aerob, teluric, sporulat, imobil, aerob și anaerob facultativ, încadrat în familia Bacillaceae, genul Bacillus. Se prezintă în natură în două forme:

– sub forma de spori – pe care-i formează rapid la suprafața solului în condiții aerobe, dar nefavorabile de umiditate și temperatură, supraviețuind astfel ani și zeci de ani;

– în formă vegetativă – bacili cu dimensiuni mari (4–8 microni) și capete tăiate drept, dispuși în lanțuri lungi, atât în culturi, cât și în produsele patologice, uneori cu un spor vizibil central și cu capsulă.

Formele vegetative secretă mai multe toxine, care în condiții experimentale produc edem gelatinos și hemoragii în țesuturile animale. Au fost identificate trei componente (toxina edematiantă, toxina letală și polipeptidul capsular).

Posedă trei antigene distincte:

– o proteină somatică – ce pare a fi cuprinsă în structura toxinei, pentru că stimulează apariția imunității la animale și poate fi neutralizată de serurile antitoxice;

– un polizaharid somatic;

– un polipeptid capsular.

Se cultivă pe medii uzuale. Pentru cultivare din produsele biologice septice (ex. din fecale) se procedează la o scurtă încălzire prealabilă la temperatura de fierbere a produsului, care să distrugă flora concurentă, supraviețuind doar sporii de cărbune, aceștia dezvoltând ulterior colonii de suprafață, albicioase și nehemolitice.

În timp ce sporii sunt deosebit de rezistenți (la temperatură uscată la 140 de grade rezistă mai multe ore, dar la fierbere doar 10 min), formele vegetative sunt sensibile la temperatură, ultraviolete și dezinfectante uzuale.

37.4. Epidemiologie

Boala are o răspândire universală prin componenta epizootică, deși incidența în prezent este inegală (în țările cu standard economic ridicat aproape a dispărut, dar se menține la cote ridicate în țările mai sărace). Astfel se poate aprecia că este endemică, iar cazurile la om sunt doar sporadice, secundare îmbolnăvirii animalelor.

Rezervorul de infecție este teluric – prin spori.

Circuitul în natură al germenilor se încheie la nivelul animalelor ierbivore (ovine, caprine, bovine, cabaline, dar și altele, inclusiv unele rozătoare și păsări – care nu fac boala, dar pot elimina germeni). Sporii sunt ingerați și dezvoltă forme vegetative intestinale, cu evoluție septicemică hemoragică, rapid letală (popular se spune că animalul „se sângerează"). Germenul se întoarce pe sol prin dejectele hemoragice, dar mai ales prin dispersia naturală de la cadavru – cu ajutorul și al insectelor și nevertebratelor din sol, dar și al ploilor și curenților de aer.

Calea de transmitere la animale este digestivă.

Omul se îmbolnăvește accidental, de obicei prin contact cu animalul bolnav sau decedat sau cu produse ale acestora. Sunt posibile mai multe porți de intrare:

– cutanată, prin forme vegetative de la animalul bolnav sau decedat de curând, în cursul manipulărilor de degradare sau – mai grav, de recuperare de la cadavru a unor produse – pielea, lâna etc. Mai rar este posibilă și infecția cu spori, ajunși accidental la nivelul unor plăgi cutanate. Infecția cutanată va dezvolta o formă de antrax extern sau cutanat;

– respiratorie – prin inhalarea de spori (cu deosebire în cazul industriei lânii, țesătoriilor, al industriei pieilor etc.). Va determina o formă gravissimă de cărbune „intern" (bronhopneumonie hemoragică, cu evoluție letală);

– digestivă – prin ingestia de spori – posibilă în aceleași profesiuni expuse, cu evoluție către o altă formă de cărbune „intern" – de enterocolită hemoragică și evoluție septicemică secundară, letală (tablou similar cu cel de la animalele ierbivore).

Conform observațiilor recente din ultima epidemie africană, s-a observat că ingestia de carne de la animalul bolnav poate avea consecințe diferite:

– enterocolită hemoragică – dacă consumul cărnii insuficient preparate termic a permis persistența unor forme vegetative;

– enterocolită severă dar benignă, nonhemoragică – probabil doar prin toxinele persistente, dar fără forme vegetative;

– nici un fel de simptome – după o preparare termică îndelungată sau în caz de inocul mic.

Receptivitatea este generală. În scara animală omul este mai puțin sensibil decât ierbivorele.

37.5. Patogenie

Formele vegetative penetrează pielea pe la nivelul unor mici soluții de continuitate – iar după unii autori chiar prin tegumentul intact, iar la poarta de intrare se va forma o leziune lent progresivă caracteristică. Germenii se dovedesc relativ slab invazivi, nu invadează în torentul circulator, dar e posibil să ajungă în ganglionii limfatici regionali, unde are loc un proces inflamator intens. Trecerea mai departe în sânge poate fi însă favorizată de orice tentativă de tratament chirurgical (excizie, drenaj etc.) cu evoluție septicemică letală.

În cazurile de cărbune intern, sporii vor dezvolta forme vegetative, eclozarea fiind rapidă în condiții de umiditate, temperatură, aerobioză și mediu nutritiv favorabile. Formele vegetative determină local leziuni mucoase necrotico-hemoragice, cu deversare în circulația generală și evoluție septicemică letală.

Toxinele au efecte edematoase, hemoragice și letale (în experiment pe animale), în timp ce materialul capsular are efect invaziv și de protecție (acțiune antifagocitară).

37.6. Tabloul clinic

În funcție de poarta de intrare, se diferențiază mai multe forme anatomo-clinice de antrax:

Cărbunele cutanat (extern) cu formele:

– pustula malignă (cea mai frecventă);

– edemul malign.

Cărbunele visceral (intern) cu formele:

– digestivă;

– pulmonară;

– septicemică;

– meningocerebrală.

1. Pustula malignă se formează în cazurile de poartă de intrare cutanată, prin contact direct cu *formele vegetative* (cazul celor care îngrijesc animalul bolnav sau care manipulează cadavrul în scop de degradare sau de recuperare post mortem a unor produse animale – pielea, blana, lâna etc.). Este posibil să se formeze și prin contaminarea cu spori a unor leziuni cutanate deschise, eclozarea făcându-se în plagă (cazul unor muncitori agricoli).

Germenii în forma vegetativă penetrează pielea beneficiind de existența celor mai mici soluții de continuitate (unii autori acceptă penetrarea și prin pielea intactă).

Incubația este scurtă – de 2–3 zile.

Debutul este insidios, local, prin formarea la locul de inoculare a unei papule pruriginoase, mici – evocând o înțepătură de țânțar. În 2–4 zile aceasta se transformă și se extinde în suprafață. Din papulă se formează o pustulă cu conținut seros și/sau hemoragic, care se mărește și formează în zona centrală o crustă de culoare neagră, rigidă, adâncită în planul leziunii, cu aspect de escară, foarte aderentă. Acest aspect a sugerat și denumirile populare de „cărbune" sau de „bubă neagră". În forma completă, pustula malignă se caracterizează prin:

– localizarea în zona de acces a germenilor direct (mâini) sau purtați cu mâna contaminată (cap, față, ochi). Poate fi unică sau multiplă;

– aspect în cocardă, fiind constituită din mai multe zone concentrice:

– central – crusta neagră și aderentă, înfundată în planul pielii;

– înconjurată de o coroană periferică de vezicule clare sau hemoragice (coroana lui Chaussier);

– periferic – un pat de edem gelatinos, elastic, ce se pierde în tegumentele din jur. În ansamblu, sugerează relieful unui crater vulcanic;

– dimensiuni de mai mulți cm pătrați – rareori mai extinsă;

– contur regulat, de obicei ovalar;

– *este total nedureroasă* – element esențial de diagnostic pozitiv și diferențial.

În *faza de stare*, după constituirea leziunii caracteristice, bolnavul mai prezintă:

– regional, adenită palpabilă și sensibilă (spontan și la palpare);

– semne de boală generală (febră relativ înaltă, deseori însoțită de frisoane, astenie cu amețeli în formele mai severe, curbatură, cefalee, inapetență și grețuri, stare de rău general). Acestea sunt puse atât pe seama toxinelor bacteriene, cât și pe seama materialului capsular care induce sindromul inflamator.

Durata evoluțuiei este de 2–4 săptămâni: treptat se remit întâi fenomenele generale (mai rapid sub tratament etiotrop) și apoi cele

locale (scade edemul însoțitor, veziculele se deprimă și se usucă, crusta centrală începe să se delimiteze dinspre periferie spre centru, cu decolare completă fără cicatrice fibroasă retractilă).

După boală se dezvoltă imunitate specifică (antitoxică și posibil și antibacteriană) durabilă.

2. Edemul malign este o variantă evolutivă a pustulei maligne localizate la gât și față, zone foarte bogate în țesut lax subcutanat. Pe parcursul evoluției, pe primul plan se va situa edemul monstruos, care deformează aspectul normal al regiunii, în timp ce crusta neagră poate lipsi sau se formează cu întârziere.

Edemul este imens, moale gelatinos, nu lasă godeu (elastic), cu pielea întinsă și lucioasă, nedureros. Prin extindere la viscerele gâtului poate duce la deces prin asfixie, iar starea generală a pacientului este aparent mai severă, pe primul plan situându-se fenomenele toxice. Adenopatia locoregională poate fi mascată de edemul zonei.

Sub tratament etiotrop și antiinflamator (corticoterapie) evoluția este rapid influențată favorabil, edemul scăzând în câteva zile – dar fără să dispară în totalitate.

În absența tratamentului poate involua lent în 2–3 săptămâni, cu vindecare ca și în cazul pustulei maligne.

3. Antraxul pulmonar este deosebit de grav, letal. Se întâlnește rar la persoane ce lucrează în atmosferă poluată în industria lânii și pieilor animale.

Infecția este aerogenă, prin inhalarea sporilor. Este posibil ca mărimea inoculului să fie determinantă în producerea bolii.

Incubația este scurtă – de *2–3 zile.*

Evoluția este bifazică – *inițial mai blândă, cu agravare bruscă și rapid letală.*

Inițial, apar semne de afectare respiratorie banală, cu febră mică și stare generală moderat alterată. După 2–3 zile apar însă semne de bronhopneumonie severă, hemoragică, rezistentă la tratament, ce se complică rapid cu hemotorax, mediastinită edematoasă și hemoragică, putând ajunge și la edem subcutanat toracic și la baza gâtului. Moartea poate surveni fie prin fenomene respiratorii de edem pulmonar acut hemoragic, fie prin septicemie și șoc toxicoseptic.

O variantă clinică este forma înaltă, orofaringiană, prin fenomene locale asfixice (angină ulcerohemoragică cu edem invaziv submucos și insuficiență respiratorie obstructivă).

4. Antraxul digestiv reprezintă o manifestare la fel de gravă, în urma ingestiei de spori, la persoanele cu același factor de risc profesional de infecție ca și în antraxul pulmonar.

Incubația pare ceva mai lungă – de 3–7 zile. Și în acest caz evoluția este bifazică.

În urma ingestiei sporilor, formele vegetative apărute vor determina la început leziuni mucoase extinse, cu tablou de enterocolită hemoragică de o mare severitate. Pe parcurs se produce peritonită hemoragică secundară și evoluție septicemică rapid letală.

5. Septicemia cărbunoasă, considerată de mulți autori ca o complicație, pare a fi doar o etapă evolutivă intrinsecă a cărbunelui intern. Se poate ajunge la septicemie și de la forme de cărbune extern, mai rar spotan, de obicei prin încercările de tratament empiric sau „calificat", chirurgical, al pustulei maligne. Se pare că trombozele masive din patul pustulei maligne reduc substanțial riscul de diseminare, pe când deschiderea instrumentală a vaselor locale va favoriza diseminarea.

6. Meningita cărbunoasă este o complicație a septicemiei, putând apărea după oricare dintre formele clinice inițiale. Este foarte rară și se manifestă deosebit de sever, cu evoluție fulminantă letală în 2–3 zile.

Prin cointeresarea encefalitică rapidă, în comă profundă, ca și prin aspectul net hemoragic, incoagulabil al LCR, sugerează în primul rând o hemoragie cerebromeningee cu evoluție secundar febrilă. În fața tabloului clinic, poarta de intrare poate scăpa observației sau poate să nu i se acorde semnificația diagnostică reală. Diagnosticul este posibil prin prelucrarea în laborator a LCR. Acesta va demonstra un număr mare de elemente celulare (peste 2000–10.000/mmc) cu polinucleare neutrofile 100%, iar pe sediment se pot vizualiza germenii; culturile sunt pozitive după o incubare de 24–36 de ore la termostat.

37.7. Diagnosticul pozitiv de laborator bacteriologic

Se susține pe datele clinice completate cu cele epidemiologice în primul rând, datele fiind doar complementare.

Clinic, în cazurile de pustulă malignă sunt semnificative:
– aspectul în cocardă;
– absența durerii;
– adenita sensibilă regională;
– semnele inflamatorii însoțitoare.

Epidemiologic – confirmarea contactului recent cu animale bolnave sau decedate, sau cu produse ale acestora.

Laboratorul va arăta *un sindrom inflamator intens* (VSH accelerată, leucocitoză cu neutrofilie) și alterarea variabilă a homeostaziilor (acidoză metabolică, hiperazotemie etc.) cu valoare diagnostică nesemnificativă. Poate apărea și un sindrom urinar patologic tranzitor.

Bacteriologic – frotiurile din plagă sau din lichidul veziculelor marginale evidențiază germenii în perioada de formare a pustulei, dar pot să fie negative în stadiile evolutive mai avansate, *germenii fiind prezenți doar în profunzimea leziunii, sub crustă.*

Aceleași dificultăți le întâmpină și culturile. În plus, la circa 12 ore după începerea tratamentului nu mai pot fi găsiți germeni liberi. Cu toate acestea, semnificativ pentru diagnostic poate fi rezultatul invers, adică *absența altor germeni pe frotiu sau culturi* (din motive mai puțin clare, nu există nici asocieri de germeni, saprofiți sau patogeni).

În toate cazurile se vor face și hemoculturi.

Germenii izolați în culturi se identifică după aspectul coloniilor și morfologia bacteriană (absența motilității pe preparatul umed, prezența capsulei, așezarea în lanțuri, colorația Gram), dar și prin tehnici speciale (biochimice, testul catalazei pozitiv, susceptibilitatea la bacteriofagi, sensibilitatea la penicilină și producerea de spori în aerobioză).

Se mai poate recurge la testul Ascoli (reacția de aglutinare a lichidului din vezicule cu antiser specific), ca și la teste rapide pe benzi de hârtie impregnate sau prin imunofluorescență directă.

Edemul malign – diagnosticul se susține în mod similar, pe aspectul clinic și pe datele epidemilogice și de laborator.

Cazurile de cărbune visceral se diagnostichează greu și de obicei tardiv.

Clinic, evoluția bifazică, relativ blândă în primele 2–3 zile, conduce la diverse alte ipoteze de diagnostic etiologic, neverificate prin terapia instituită. Agravarea bruscă și evoluția extrem de severă, rapid letală din partea a doua, oferă un diagnostic tardiv.

37.7.1. Diagnosticul diferențial

Antraxul cutanat trebuie deosebit de:

– pustula stafilococică, deseori cu aspect hemoragic. Elementul esențial de diagnostic este durerea – intensă în cazul stafilocociei (încât pacientul nu suportă examinarea locală). În același context pot intra în discuție și alte forme clinice (celulita și flegmonul stafilococic, limfangita, stafilococia malignă a feței etc.);

– dermite bacteriene diverse – mai ales cu erizipelul pustulos și necrotic;

– dermite de contact și leziuni postcaustice locale;

– edemul alergic după înțepături de insecte.

În cazul localizării la față – cu parotidita epidemică, flegmonul radicular etc.

Antraxul visceral – cu formele cele mai severe ale afectărilor similare de alte etiologii.

37.8. Tratament

Singurele forme ce se bucură de tratament sunt cele cutanate, în timp ce antraxul visceral, chiar precoce tratat, nu este tratabil prin mijloacele actuale.

Antraxul este o boală infecțioasă din grupa A, cu spitalizare și tratament obligatorii, precum și cu declarare nominală; ca atare bolnavul va primi:

– *tratament etiologic*, cu cât mai precoce cu atât mai eficient. Se recomandă **Penicilină G** în doze de 6 milioane/zi pentru a forța penetrarea în teritoriile trombozate din patul leziunii, timp de 7–10 zile.

Ca alternativă la persoanele intolerante se pot administra, pentru aceeași durată de tratament, **Eritromicină** sau **Cloramfenicol** – la doze apropiate de nivelul maxim terapeutic.

S-a renunțat la serul anticărbunos, pentru ineficiența sa – față de riscurile proprii oricărui ser heterolog.

– *tratament patogenic* – local și general.

* *local* – se va adopta o atitudine conservatoare, cu pansament protector, fără să se încerce vreo rezolvare chirurgicală.

* *general* – terapie antiinflamatoare, nesteroidiană în cazurile moderate, corticosteroizi în formele mai severe – pentru o perioadă în funcție de evoluție (obișnuit 5–10 zile);

– tratament igieno–dietetic – repaus la pat pe toată durata evoluției.

Diata va fi adaptată toleranței individuale.

37.9. Profilaxie

Măsurile privesc în special fondul enzootic de infecție:

– sacrificarea întregului șeptel la apariția unui caz de boală la animale; vaccinarea animalelor este posibilă, dar nu totdeauna disponibilă;

– arderea pășunilor folosite și nefolosirea lor în acest scop timp de 2 ani;

– animalul decedat va fi incinerat (preferabil) sau îngropat la o adâncime de 2 metri (pentru a depăși nivelul de acces al animalelor și insectelor telurice), în groapă fiind acoperit de un strat de var cloros sau cu alt dezinfectant puternic.

Personalul muncitor cu animalele sau în industriile la risc citate vor beneficia de echipamente de protecție corespunzătoare, amenajări de ventilație și asigurarea condițiilor de lucru fără risc. Vaccinarea personalului la risc este în curs de aplicare, folosindu-se fie vaccinuri omorâte, fie vii atenuate.

În cazuri particulare se poate recurge la chimioprofilaxie cu penicilină G, 5–7 zile.

Capitolul 35

TETANOSUL

Prof. Dr. M. Chiotan,
Dr. Radu Chiotan

38.1. Definiție:

Tetanosul este o boală infecțioasă acută provocată de *Clostridium tetani*, bacil Gram (+) anaerob, sporulat, care se multiplică la poarta de intrare în condiții favorabile și eliberează o toxină specifică, difuzibilă, neurotropă, responsabilă de manifestările specifice bolii: hipertonie musculară caracteristică și accese contractile paroxistice, în afebilitate cu evoluție lungă, severă, deseori letală și fără imunitate reziduală.

38.2. Istoric

Printre cele mai vechi relatări se amintesc cele ale lui Hippocrate, care a descris cazuri de tetanos apărute la unii soldați în timpul războiului din Peloponeș și cărora le-a dat denumirea de „PISTHOTONOS".

Ambroise Paré denumește tetanosul „spasmul prin durere", considerând contracțiile ca o consecință a iritării căilor nervoase pentru durere.

Primul care a impus denumirea de „Tetanos" este Trinka de Krovitz (1777). Din aceeași perioadă se reține relatările lui Guyane de Bayon (1769) despre tetanosul ombilical și Dazelle (1780). În 1870, Rose descrie forma de tetanos cefalic cu paralizie facială. Abia în 1854 Simpson stabilește natura infecțioasă a bolii, iar Carle și Rattone, în 1884, reușesc transmiterea bolii la iepure, injectând în nervul sciatic o picătură recoltată dintr-o plagă tetanică. Un an mai târziu, Nicolaier demonstrează că „anumite specii de pământ dețin proprietăți tetanigene dacă sunt inoculate la animal" și reușește să izoleze din leziunile produse un germen în formă de ac cu gămălie, pe care îl descrie ca agent al tetanosului, fără să reușească și cultivarea lui. Acest merit îi revine în 1889 lui Kitasato, care izolează și cultivă germenul în anaerobioză, descriind și sporii ca formă de rezistență în mediul natural a bacilului tetanic.

Doar după un an, în 1890, Knud Faber demonstrează existența și rolul toxinei tetanice obținute prin filtrarea culturilor de bacili tetanici; lichidul recoltat a demonstrat aceeași capacitate de a dezvolta boala chiar în doze reduse; aproape în același an Behring și Kitasato realizează antitoxina, prin recoltarea serului de la animale care primiseră doze mici de toxină. Aceasta capătă valoare terapeutică mult mai târziu, după ce Ramon prepară în 1923 toxoidul (toxina formolată), punând bazele vaccinării antitetanice la om, măsură profilactică de bază până în zilele noastre.

În 1890, Kitasato a reușit și prepararea serului antitetanic de la animale imunizate, cu valoare terapeutică și profilactică, pentru ca după 1954, odată cu prepararea imunoglobulinelor umane specifice hiperimune, să asistăm la tendința înlocuirii totale a serului heterolog cu aceste imunoglobuline antitetanice, lipsite de riscul accidentelor la proteina străină.

38.3. Etiologie

Agentul etiologic al bolii este *Clostridium tetani*, un bacil lung de 4–10 microni și lat de 0,4–0,5 microni, cu capete rotunjite. În culturi tinere capătă forme filamentoase. Posedă 30–50 cili-peritrichi, pe care îi pierde prin sporulare. Sporul se formează în condiții nefavorabile, ca formă de rezistență, la unul dintre capete; bacilul păstrând sporul, capătă aspect de „rachetă" sau de ac cu gămălie.

Coloratia Gram a formelor tinere este (+), în timp ce în culturile vechi (–) este strict anaerob, în absența oxigenului putând crește pe medii uzuale. Pentru a ușura cultivarea în condiții de laborator, mediile necesită adaos de albumine native (ser, sânge) și substanțe reducătoare (dextroza, țesuturi animale). S-au preconizat medii speciale, îmbogățite (cu bulion de ficat, medii Holmans și Hibler), pe care germenii se dezvoltă în 48 de ore.

Pe geloza–sânge și pe mediul Zeissler cu dextroză, formează colonii dispuse caracteristic în forma de frunze de ferigă.

Rezistența în mediu este mică pentru formele vegetative (acestea dispărând rapid); sporii rezistă în sol, feriți de expunerea directă la soare, câțiva ani (la soare rezistă doar 30 min.). La fierbere, rezistă 3–4 ore, ca și la antisepticele uzuale.

S-au descris 10 tipuri serologice de *Cl. tetani*. Toate elaborează aceeași toxină, identică antigenic. Această exotoxină este foarte puternică, doza letală pentru om fiind de 0,1–0,25 mg! Este o substanță proteică cu greutate moleculară aproximativ 150 kD, ce poate fi desfăcută prin proteoliză în două lanțuri, unul ușor și unul greu, legate disulfhidric (Van Heyningen și Mellanby, 1971). Se pare că lanțul greu servește fixării pe receptorii celulari, în timp ce lanțul ușor este responsabil de toxicitate. Întregul lanț de aminoacizi este cunoscut (Fairweather și Lines, 1986) și are mari similititudini cu toxina botulinică.

Toxicogeneza nu este bine cunoscută – se pare că este controlată plasmidic. Toxina are mare afinitate pentru țesutul nervos, legându-se de receptorii celulari prin intermediul gangliozidelor GT1 și/sau GD1b.

38.4. Epidemiologie

Circuitul natural al germenului presupune ingestia sporilor de către animale – în special ierbivore (chiar și la om se acceptă această posibilitate), cu multiplicare intestinală și eliminare fecală, germenii supraviețuind pe sol sub formă de spori. O dată cu praful uscat, sunt vehiculați de curenții de aer; sporii tetanici au fost identificați astfel și în locuințe, saloane de bolnavi, și chiar în săli de operații. Deși se acceptă prezența sporilor în orice mediu geografic, riscul cel mai mare rămâne în ariile unde trăiesc animale ierbivore, în special cai. Distribuția geografică a bolii arată o incidență maximă în regiunile tropicale și mai mică în zonele temperate. Alături de factorii climatici, morbiditatea prin tetanos se corelează cu o sumă de factori auxiliari, proprii condițiilor socio–economice deficitare, în țările slab dezvoltate tetanosul fiind între primele 10 cauze de moarte. La polul opus se situează țările bogate, industrializate, în care programele de combatere, bine conduse, și nivelul ridicat de viață au adus morbiditatea prin tetanos la aproape zero. Astfel, în SUA, din 1976 s-au înregistrat doar circa 0,03–0,04 cazuri/100.000 de locuitori.

Deși receptivitatea este generală, sexul masculin este mai afectat, în legătură aparentă cu ocuparea mai mare a bărbaților în profesiunile corelate cu terenul și animalele (agricultură, creșterea animalelor, vânătoare) și cu risc mai mare de rănire.

Toate vârstele sunt afectate. Formele cele mai severe de boală, cu mortalitatea cea mai mare, se întâlnesc la nou-născuți (poarta de intrare – plaga ombilicală) și la vârsta a III-a, ambele în legătură cu o slabă capacitate de apărare imună.

În România, tetanosul înregistrează o scădere semnificativă a morbidității în ultimii 40 de ani, de la un vârf de 6.7/100.000 locuitori în 1955 la 0.17/100.000 locuitori în 1988 (M. Voiculescu) și 0.09/100.000 locuitori în 1991 (Buletinul informativ al Ministerului Sănătății, 1992).

Această scădere importantă este consecința nemijlocită a programului de profilaxie care prevede imunizarea întregii populații și a măsurilor corespunzătoare postaccident.

Mortalitatea a scăzut de asemenea, ca o consecință a programului de imunizări, valorile cele mai ridicate rămânând la vârstele extreme la care se înregistrează deficiențe ale capacității de reacție imună. Astfel, după (M. Voiculescu), la vârste peste 60 de ani mortalitatea este de aproximativ 55–66%, față de aproximativ 30% la tineri și circa 98–100% la nou-născuți. Global, mortalitatea este între 33–45% în diferite țări europene, 45–55% în SUA, 56% în Nigeria.

38.5. Patogenia

1. Infecția cu *Clostridium tetani* la om are loc la nivelul unei porți de intrare. Aceasta este de obicei o plagă cutanată, infectată primar (plăgi produse prin zdrobire, tăiere, înțepare, mușcare) sau secundar (plăgile prin arme de foc, prin arsuri etc.). Riscul cel mai mare se înregistrează în cazul plăgilor profunde, anfractuoase, păstrătoare de corpi străini sau de țesuturi devitalizate, situații în care se realizează focare inflamatorii puternice, fără condiții de drenaj, afluență deosebită a celulelor implicate în procesele de apărare (micro și macrofage), ca și necroză celulară, antrenând un mare consum de oxigen și condiții de anaerobioză relativă favorabile dezvoltării și multiplicării formelor vegetative ale bacilului. Acțiune similară favorizantă au și asocierile în plagă cu germeni aerobi – mari consumatori de oxigen.

Aceste tipuri de plăgi cu risc crescut au mai fost denumite „majore".

Infecția secundară a fost acuzată și în cazul unor plăgi vechi (ulcere varicoase, arsuri infectate, degerături, gangrene de decubit).

În cazuri rare, infecția s-a realizat după extracții dentare, injecții i.m. de substanțe puternic reducătoare (chinina) sau efectuate în condiții septice (la toxicomani). Au fost relatate și cazuri de tetanos chirurgical (cu poarta de intrare viscerală), după intervenții pe tubul digestiv sau după folosirea unor fire de catgut păstrător de spori vii, și de tetanos obstetrical – după avorturi provocate sau nașteri cu asistență necalificată, empirică.

Într-un număr de cazuri, poarta de intrare a rămas necunoscută.

O situație aparte o prezintă cazurile de tetanos dezvoltat la foști răniți în război, purtători ai unor corpuri străine (schije) ani sau zeci de ani și bine tolerate, tetanosul survenind după reactivarea leziunii, de obicei în urma unui traumatism minor de vecinătate. Este probabil că leziunea dezvoltă astfel un nou focar inflamator, cu condițiile de anaerobioză descrise mai devreme, propice dezvoltării formelor vegetative.

Eclozarea sporilor în forme vegetative are loc într-un interval cuprins între 24 de ore și 7 zile, în funcție de mărimea inoculului și de condițiile locale.

2. Toxina

Formele vegetative elaborează o toxină – denumită Tetanospasmină – sub forma unui produs protoplasmic, cu eliberare mai ales după moartea bacteriei. Vechii clinicieni deosebeau o componentă responsabilă de manifestările nervoase, tetanospasmina și o componentă hemolitică, tetanolizina. Cele două componente par a se suprapune pe cele două lanțuri – greu și ușor – din structura toxinei.

Tetanospasmina difuzează rapid în organism, în principal pe calea fibrelor nervoase, fixându-se primar de gangliozidele neuronale, cu deosebire la nivelul joncțiunii mio–neurale a neuronilor motori alpha, deplasându-se apoi atât de-a lungul axonului, cât și a structurilor de înveliș (endo și perinerv) în sens centripet cu o viteză de 250 mm/zi (J.W. Griffin) până la nivelul măduvei și encefalului, unde difuzează transsinaptic în toate etajele, fixându-se preferențial și ireversibil pe sinapsele inhibitorii ale neuronilor motori spinali, cu blocarea eliberării neurotransmițătorului specific (Cate R. Thomas, Krysanovsky). Se acceptă că în formele cu inocul mare sau cu condiții favorizante deosebite, cantitățile mari de toxină formate pot ajunge la SNC și pe cale sanguină.

Consecința blocării sinapselor inhibitorii este o preponderență necontrolată a sinapselor excitatorii ceea ce antrenează în continuare:

a) descărcarea până la fibrele musculare striate aparținând respectivei unități motorii, a tuturor impulsurilor excitatorii atât descendente, cât și periferice, de-a lungul arcului reflex. În locul tonusului normal, mușchiul intră într-o contracție prelungită tetanică, întreținută de trenul neîntrerupt de impulsuri. Se ajunge la o contractură permanentă cu rigidizarea poziției, datorată afectării concomitente atât a agoniștilor, cât și a antagoniștilor, pentru fiecare segment. Sunt afectați cu precădere mușchii mari, posturali, conducând la poziția de hiperextensie a trunchiului până la opistotonus, mai rar flexie (emprostotonus), asimetrie laterală (pleurostotonus) sau rectitudine (ortostotonus). Intrarea în starea de contractură a mușchilor este progresivă, primii fiind în mod obișnuit maseterii (datorită pragului scăzut de excitabilitate, maseterii având cronaxia cea mai mică din tot organismul).

b) orice excitație sosită din periferie va avea toate condițiile să difuzeze rapid de la nivelul aferent la toate etajele, producând un răspuns contractil simultan și generalizat, ca și cum ar fi un stimul deosebit de puternic (legile lui Pflüge). Se produce o contracție paroxistică, proprie bolii.

S-a dovedit că fixarea toxinei pe sinapsele inhibitorii este ireversibilă; ameliorarea și vindecarea pot surveni după aproximativ 4 săptămâni, odată cu formarea unor noi butoni sinaptici.

În formele severe de boală, tetanospasmina poate produce de sine stătător spasme musculare în absența potențialelor de acțiune pe fibra eferentă.

Tetanospasmina poate bloca, de asemenea, și eliberarea de acetilcolină la nivelul plăcii neuromotorii, cu paralizie secundară (ca în tetanosul cefalic Rose sau alte forme localizate).

S-a mai pus în evidență și creșterea catecolaminelor circulante, probabil prin pierderea inhibiției și la nivelul cordoanelor laterale spinale.

Toxina nu afectează structurile superioare – corticale și subcorticale, explicându-se astfel păstrarea nealterată a stării de conștiență, ca și a echilibrului termic, în ciuda termogenezei exagerate la nivel muscular (bolnavul este afebril și scăldat în sudori, exprimând termoliza crescută pe măsura termogenezei).

În formele severe de boală au fost descrise și leziuni distrofice viscerale, de multe ori cauzatoare de moarte (leziuni miocardice), se pare consecință a unei hemolizine difuzibile, elaborate de bacilul tetanic, cu acțiune necrotică și cardiotoxică.

38.6. Tabloul clinic

În forma sa cea mai comună, forma generalizată, tetanosul evoluează ciclic, traversând perioadele cunoscute de:

– incubație;

– invazie: de la debutul aparent la generalizarea contracturilor, motiv pentru care a mai primit și numele de perioada de generalizare;

– faza de stare: de contractură generalizată, când se adaugă contracțiile paroxistice;

– faza de declin și convalescență, în care paroxismele se răresc, se scurtează, se restrâng în amplitudine, iar contractura se diminuează până la recăpătarea tonusului normal;

– convalescența.

Spre deosebire de bolile autolimitate, în tetanos evoluția nu este dictată de apariția anticorpilor protectori (imunitatea după boală fiind slabă sau chiar absentă), ci de refacerea treptată a sinapselor inhibitorii și de echilibrarea progresivă a excitației cu inhibiția la nivelul neuronilor alpha motori spinali.

Incubația durează invers proporțional cu cantitatea de toxină elaborată. Cea mai scurtă incubație (minim 2–3 zile) caractetizează formele cele mai severe, supraacute, cu letalitate maximă – cazul, îndeosebi, al tetanosului neonatorum. Incubațiile lungi, peste o lună (după unii autori chiar ani !), corespund cazurilor cu inocul mic sau cele cu un rest de imunitate, când o parte din toxina elaborată este inactivată de antitoxinele reziduale postvaccinale.

Debutul este marcat la adult de instalarea contracturii la prima grupă musculară, cel mai frecvent maseterii, realizând starea patognomonică de trismus. Se admite posibilitata unor simptome prodromale locale (parestezii sau dureri, chiar prurit), la poarta de intrare, sau generale (hiperestezie cutanată, cefalee, subfebrilitate, anxietate, insomnie). Mai rar, contractura debutează la nivelul grupelor musculare învecinate porții de intrare, mai ales la membrele inferioare. La nou-născut debutează cu „refuzul sânului" (copilul înfometat face spasm glotic la orice încercare de supt și eliberează sânul ca să respire).

Perioada de generalizare durează, ca și invazia, mai mult în cazurile ușoare (7–10 zile) și puțin (12–24 de ore) în formele foarte severe. Prin aceasta se constituie ca element de prognostic evolutiv.

În această perioadă contractura cuprinde progresiv și alte grupe musculare, în ordine fiind afectate:

* mușchii cefei și ai jgheaburilor vertebrale;
* mușchii lați ai abdomenului și intercostali;
* mușchii pieloși ai feței (rizus sardonicus);
* mușchii laringelui (inconstant);
* mușchii extensori ai membrelor inferioare;
* mușchii flexori ai membrelor superioare.

Perioada de stare

În cursul acestei perioade se instalează contracțiile paroxistice generalizate, în cursul cărora se realizează pozițiile caracteristice de opistonus, emprostotonus, ortostotonus etc. Sugarul face paroxisme în flexie (emprostotonus).

Paroxismele au o perioadă inițială (zile), când devin din ce în ce mai frecvente, mai prelungite (de la fracțiuni de secundă la zeci de secunde) și mai ample. Paroxismele sunt deseori induse de zgomote, lumină, diverse excitații sau fără cauză aparentă. Într-o perioadă ulterioară se petrece o involuție a lor, moment când se apreciază intrarea în declin a bolii. Paroxismele sunt dureroase și pot antrena decesul prin stop respirator în apnee prelungită sau stop cardiac prin anoxie.

Perioada de stare durează 3–4 săptămâni și este marcată de:

– pierderi lichidiene importante prin termoliza exagerată (cu sete permanentă). Pentru echilibrare sunt necesare soluții orale și parenterale de glucoză și electroliți în volum de 3.500–4.000 ml/zi;

– pierderi importante de masă corporală. Supraviețuitorii pierd în greutate zeci de kilograme (consumul se datorează contracturii și paroxismelor, mari consumatoare de energie);

– dezechilibre metabolice. S-au descris în cazurile severe hiperazotemie și hiperglicemie (consecință a catabolismului exagerat în contracții și hipercatecolaminemiei) și, secundar, acidoză metabolică;

– modificări circulatorii: tahicardie sinusală, uneori tahiaritmii (efect catecolaminic inițial, dar se poate ajunge la suferințe miocardice adevărate cu stop cardiac);

– disfuncție ventilatorie (prin contractură a mușchilor intercostali se reduce amplitudinea mișcărilor cu tahipnee compensatorie și acidoză, cu risc de apnee prelungită și spasm glotic în paroxisme);

– hipertermia apare doar în cazurile severe sau preterminale. Mecanismele posibile implică:

* disfuncția centrului termoreglării (toxic);
* suprainfecții bacteriene diverse;
* boala serului etc.

(se constituie ca semn de prognostic nefavorabil)

Starea de conștiență este păstrată în formele ușoare și medii și se poate pierde preterminal în formele severe, consecință a suferinței cerebrale secundare dezechilibrelor metabolice amintite.

Declinul și convalescența nu au delimitare exactă fiind în funcție de forma clinică și eventualele complicații ivite.

38.6.1. Forme clinice

(după Ceallos Uriarte, 1957, Introzzi și Rondanell – 1961)

A. După gravitate, se descriu:

– **Tetanosul supraacut** (incubație sub 3–5 zile, generalizare sub 24 de ore, paroxisme foarte frecvente și ample, gravitate clinică mare cu hipertermie, evoluție rapid letală);

– **Tetanosul acut** (incubație 5–10 zile, generalizare în 24–48 ore, paroxisme frecvente, evoluție severă, frecvent letală în circa 7 zile de la debut);

– **Tetanosul subacut** – forma comună (incubație peste 10 zile, generalizare în 5–7 zile, paroxisme prezente, rare și scurte, afebril). Majoritatea cazurilor ajung la vindecare, circa 25% decedează prin complicații;

– **Tetanosul cronic** întâlnit la persoane cu vaccinare depășită sau incompletă (imunitate imperfectă): incubație circa 3 săptămâni, contractura se instalează lent în 7 zile, generalizarea poate lipsi, paroxismele sunt slabe și rare. Evoluează cu remisiune, dar cu complicații și moarte posibile mai ales la vârstnici (chiar în convalescență);

– **Tetanosul recidivant** este foarte rar, în jur de 100 de cazuri în literatură (5), la foști bolnavi de tetanos, la care poarta de intrare nu a fost sterilizată, cu persistența bacililor în plagă. **Recidivele apar după luni sau ani, în absența imunității dobândite după boală**;

– **Tetanosul discontinuu** sau intermitent – formă extrem de rară, caracterizată prin paroxisme în absența contracturii;

– **Tetanosul frust** – cu prezența contracturii, dar fără paroxisme.

B. După localizare se descriu:

– **Tetanosul cefalic**, când poarta de intrare este la față sau la gură; caracterizat prin contractură cervicofacială, uneori cu paralizia facială (Rose) sau oculomotorie. Poate evolua spre generalizare secundară, chiar cu evoluție severă, sau poate evolua spre forma hidrofobă (cu spasm glotic la tentative de deglutiție);

– **Tetanosul auricular** – cu paralizie facială;

– **Tetanosul oftalmologic** (Worms); (ambele sunt variante de tetanos cefalic).

– **Tetanosul splanhnic** – cu poarta de intrare viscerală, uneori chirurgicală, de mare gravitate, obișnuit letală;

– **Tetanosul uterin** – postabortum sau postpartum cu evoluție supraacută, letală;

– **Tetanosul ombilical** (neonatorum) – cu incubație între 4 și 14 zile, generalizează rapid cu paroxisme frecvente, aproape subintrante, evoluție letală în 2–5 zile;

– **Tetanosul parțial al membrelor** la persoane parțial imunizate, cu poarta de intrare la membrul respectiv. Poate debuta cu dureri și ulterior, contractura perilezional, poate generaliza secundar sau poate lăsa sechele (retracții musculare);

– **Tetanosul toracoabdominal** (Marie) – benign;

– **Tetanosul medical** – fără plagă, poarta de intrare probabilă putând fi la nivelul unor injecții i.m., corpi străini păstrați în cicatrici sau unor operații. Evoluție variabilă, de la supraacut la forme benigne;

– **Tetanosul cerebral** (Borard–Lemiére, 1917) – cu afectare meningoencefalitică secundară tulburărilor metabolice.

În 1968, Prosumin propune o clasificare simplificată, după criteriul eficienței terapeutice.

38.7. Complicații

În formele medii și severe se pot întâlni:

a) Complicații osteoarticulare (fracturi, tasări vertebrale, scolioză, osteoporoză etc.) rupturi și retracții musculare.

b) Complicații respiratorii (bronhopneumonii de suprainfecție, de aspirație, spasm glotic).

c) Complicații circulatorii (miocardite, flebite, embolii, colaps circulator).

d) Complicații digestive (ileus paralitic, staza gastrică, hemoragii digestive).

e) Complicații urinare (glob vezical, pielonefrite ascendente, oligoanurie, colici).

f) Alte complicații – hemoragice;
– alergie medicamentoasă;
– boala serului etc.

Orice complicație, în orice moment al evoluției, agravează prognosticul quo ad vitam.

38.8. Evoluție și prognostic

Evoluția este variabilă, în funcție de o serie de elemente care se constituie în factori de prognostic:

a. Factori de teren:

– vârsta: nou-născuții și vârstnicii evoluează cu cea mai mare mortalitate (80–100%), iar cele mai mari șanse de vindecare se întâlnesc la copiii mari și la adulții tineri;

– stare de receptivitate: imunitatea parțială (după vaccinări incomplete sau după doze insuficiente de ser profilactic) sau reziduală (după vaccinări vechi, depășite) determină forme mai ușoare, cu letalitate scăzută;

– capacitatea de apărare imună: poate fi scăzută prin boli consumptive (neoplazii, leucoze, limfoame, diabet zaharat, insuficiență de organ), prin tratamente imunosupresoare sau iradieri după boli acute severe sau chiar abolită – în stările de șoc.

b. Factori din partea plăgii (porții de intrare):

– localizarea, din punct de vedere al accesibilității chirurgicale. Plăgile inabordabile (învecinate unor centri vitali, profunde sau interne) comportă gravitate maximă;

– condiții de producere: în sensul riscului de contaminare cu pământ, retenției de corpi străini etc., ca și prin posibilitatea asocierii cu stare de șoc (traumatic în accidente de circulație, striviri și îngropări sub dărâmături, hemoragic etc.);

– precocitatea și calitatea primului ajutor, de acestea depinzând anularea condițiilor favorabile dezvoltării infecției produse.

c. Factori de evoluție:

– durata incubației;
– durata perioadei de generalizare;
– frecvența paroxismelor;
– durata paroxismelor;
– amplitutudinea paroxismelor (dacă antrenează disfuncție ventilatorie, spasm glotic etc.);
– hipertermie peste 38 de grade;
– boala serului;
– complicații de orice fel (infecțioase, metabolice, cardiovasculare etc.).

Toate aceste elemente pot surveni în orice moment al evoluției agravând prognosticul vital.

La cel de al IV-lea Congres Internațional (1975), asupra teranosului s-a propus instituirea unui scor prin adunarea unui punctaj acordat fiecăruia din factorii de risc. Această schematizare însă nu ține cont de performanța terapeutică.

38.9. Diagnostic

1. Diagnosticul pozitiv se sprijină pe coroborarea datelor:

a. anamnestice – privitor la eventuala vaccinare prealabilă;
b. clinice:
– existența porții de intrare;
– recunoașterea semnelor clinice (trismus, contractură generalizată, rizus sardonicus, contracturi paroxistice etc.). Un element prețios de diagnostic este starea de luciditate păstrată, ca și absența febrei (în formele de început și în formele ușoare și medii);
c. evolutive;
d. de laborator (poate pune în evidență eventualele complicații):
– septice (prin asocierea sindromului inflamator);
– metabolice (hiperazotmie hiperglicemie, acidoză etc.);

– bacteriologic: nu se recurge la frotiuri din cauza riscului de confuzie cu alți anaerobi saprofiți.

Culturile se însămânțează pe medii îmbogățite (Holmann, Hibler) în anaerobioză. De pe aceste medii se însămânțează mediul Zeissler după o încălzire intermediară la 75 de grade (30´) sau 100 de grade (2´) pentru distrugerea florei obișnuite, rezistând doar sporii. Se preferă cultivarea în tuburi Weiberg în diluții succesive pentru a putea obține colonii izolate (tuburile conțin geloza 0,5% fiartă 10´ și răcită la 50 de grade, cu un indicator de culoare (albastru metilen, care prin reducere devine galben). După însămânțare, tuburile sunt răcite brusc și păstrate la 37 de grade timp de 1–2 zile. Se dezvoltă în profunzimea gelozei colonii pufoase, suspendate. Din aceste colonii se procedează la:

– examinarea pe frotiuri colorate cu verde malachit (germenul apare roșu, sporul terminal – verde);
– însămânțarea în bulion V.F. (se obține cultura pură);
– identificare biochimică;
– inocularea la șoarece (din mediul V.F.). Ultimele sunt necesare pentru diferențierea germenilor de bacilul tetanomorf (identic morfologic, dar nepatogen);
– cercetarea toxicogenezei (pe două loturi de șoareci inoculați cu filtrate din cultura pe bulion V.F., un lot fiind protejat prealabil cu antitoxină).

Identificarea este mai ușoară prin seroaglutinare.

Diagnosticul de laborator este mai puțin necesar în cazurile de boală declarată și se folosește îndeosebi în cercetare (pe eșantioane de catgut și alte materiale chirurgicale, mostre de pământ etc.).

– serologic: confirmarea este adusă de cercetarea titrului de antitoxină. Se apreciază că titrul minim protector, decelabil la 3–5 ani după o vaccinare completă, este de 0.01 u antitoxice/ml. Orice titru inferior exprimă receptivitatea și, în contextul clinic, permite confimarea bolii.

În ultimii 10–20 de ani s-a atras atenția asupra relativității acestui titru de antitoxină, descriindu-se cazuri de boală la pacienți cu titru 0.01. De aceea, s-a propus ca titru de siguranță un titru de 10 ori mai mare (0.1 u antitoxice/ml) (Matveev și colaboratorii).

38.9.1. Diagnosticul diferențial

Se impune în perioada de debut (cu simptomatologie incompletă) sau în formele rare (tetanos localizat, tetanos subacut și cronic, formele fruste și intermitente etc.).

– Trismusul trebuie diferențiat de:
* falsul trismus (în parotidite, litiaza salivară, artrita temporomandibulară, otite, adenite etc.);
* trismusul antalgic (erupția molarului de minte și alte afecțiuni dentare), angine, adenoflegmoane, luxații și fracturi mandibulare etc.);
* trismusul neurologic (protuberanțial);

– Contractura în extensie a cefei se diferențiază de:
* redoarea cefei din meningite și hemoragii subarahnoidiene;
* torticolisul cronic și antalgic;
* spondilite cervicale, inclusiv morbul Pott cervical;
* fracturi ale coloanei cervicale;
* spasmele de torsiune din intoxicația cu fenotiazine, în special la copii;
* mișcările coreoatetozice din unele afecțiuni neurologice;
* contractura prin „decerebrare" din encefalite (în special polioencefalită acută hemoragică Gayet–Wernike) și alte forme de encefalite „de trunchi".

– Contractura toracoabdominală se diferențiază de toate situațiile de abdomen acut chirurgical (de la simpla imobilitate cu apărare, până la „abdomenul de lemn").

– Contractura generalizată, cu sau fără convulsii, obligă la diferențierea de:
* convulsiile isterice;
* intoxicația acută cu stricnină (convulsiile încep la extremitățiile membrelor);
* tetania (prin hipocalcemie);
* meningoencefalite diverse;
* rabie (pe lângă hidrofobie se asociază și aerofobie);
* simularea;
* starea cataleptică din unele boli psihice;
* miozitele (în colagenoze, paraneoplazii, trichineloze etc.);
* agitație în sevrajul alcoolic;
* epilepsie grand mal etc.

38.10. Tratamentul

Tratamentul tetanosului este costisitor, de durată și de multe ori depășit de evoluția bolii.

Ca deziderate, tratamentul trebuie să fie:
– cât mai precoce;
– cât mai complex (să se acopere concomitent toate obiectivele);
– diferențiat după formele clinice, în sensul că formele severe necesită unități specializate de terapie intensivă.

Obiectivele tratamentului se eșalonează astfel:
– măsuri imediate;
– măsuri destinate menținerii funcțiilor vitale și reechilibrări metabolice pe toată durata de stare;
– măsuri de prevenire și combatere a complicațiilor.

Măsurile imediate sunt destinate întreruperii elaborării și resorbției de toxină tetanică. Constau în:

a. Neutralizarea toxineri circulante prin administrarea de anticorpi omologi (imunoglobulină antitetanică) 200–600 u la sugar, 500–2.000 u la adult, i.m. (unii autori au recomandat chiar

administrarea intrarahidiană în doze de 200–300 u). În lipsa Ig umane se poate administra ser antitetanic heterolog (provenit de la cai hiperimunizați) în doze de 2.000–20.000 u la copil, 20.000–50.000 la adult, pe cale i.m. (rar i.v.), după desensibilizare prealabilă și – după unii autori, sub protecție cu hemisuccinat de hidrocortizon pentru a evita reacții anafilactice la proteina străină. Dozele mari sunt inutile, putând fi chiar în măsură să scadă capacitatea de apărare prin inhibarea reacției imune, astfel că se recomandă chiar doze mici (până la 10.000 u la adult). Serul heterolog expune la riscul bolii serului prin reacție de sensibilizare întârziată de tip celular. Eficiența serului este scurtă, prin eliminarea accelerată a proteinei străine și chiar contestată de unii autori, care recomandă să se renunțe la acesta.

Durata protecției conferite este de 10–14 zile după serul heterolog și peste 30 de zile după imunoglobulină umană specifică. De aceea, se obișnuiește stimularrea apariției propriilor anticorpi prin vaccinare, în imediata continuare a seroterapiei. Deși unii autori (Regamey, Holt și Zdrodovsky) au constatat un fenomen de inhibiție imunologică, cu scăderea titrului când administrările de anatoxină sunt numeroase și foarte apropiate, se recomandă o schemă accelerată. Într-un studiu comparativ în spitalul Colentina (Anca Valeriu și colaboratorii), cele mai bune rezultate s-au obținut după 10 administrări zilnice de 0,5 ml anatoxină tetanică nativă, subcutanat. Cea mai uzitată schemă recomandă câte 2 ml anatoxina tetanică nativă, la 5 zile interval în 4 administrări (White și colaboratorii).

Eficiența seroterapiei rămâne limitată atâta timp cât nu poate acționa decât asupra toxinei circulante, nu și asupra toxinei fixate pe țesutul nervos.

Au existat încercări de desprindere a toxinei fixată pe SN cu soluții liposolubile (alcool, cloroform) sau cu Polivinil–pirolidon (Periston (R) substanță micromoleculară cu bună penetrație în SNC), dar au fost total ineficiente și consecutiv abandonate.

b. Sub protecție antitoxică, în următoarele 12 ore se recurge la **asanarea chirurgicală a focarului**, ideal prin excizie totală; dacă aceasta nu este posibil, se recomandă incizia largă, îndepărtarea țesuturilor devitalizate și corpilor străini și asigurarea drenajului, măsuri ce împiedică realizarea condițiilor de anaerobioză. Plaga se spală abundent cu soluții slab antiseptice și slab oxidante (apă oxigenată) și se acoperă cu pansament steril, asigurându-se posibilitatea unui control periodic local.

c. **Antibioterapia** urmărește atât sterilizarea focarului, cât și tratamentul eventualelor suprainfecții. Pentru sterilizarea focarului se recomandă Penicilina G în doza uzuală (50.000/kg/zi) i.m. timp de 7–10 zile; în caz de intoleranță la Penicilină, se înlocuiește cu o

cefalosporină, Eritromicină, Cotrimoxazol sau cu un antibiotic cu spectru larg, activ pe formele vegetative ale *Clostridiei*. Publicații recente recomandă Metronidazolul, superior chiar Penicilinei (Ahmadsyah și colab.).

Complicațiile septice necesită asocieri bactericide alese conform antibiogramei sau după criterii de probabilitate.

Măsurile de întreținere a echilibrelor și funcțiilor vitale, necesare pe toată durata fazei de stare, constau în:

d. **Sedarea bolnavului** în vederea opririi paroxismelor și relaxării stării de contractură, ambele foarte dureroase. După 1965 s-a impus Diazepamul pentru efectul sedativ central și decontracturant nemijlocit asupra fibrelor musculare. După o perioadă inițială de supradozare până la realizarea unui somn medicamentos (administrări din 2 în 2 ore, la nevoie chiar mai des până la 600 mg/zi) se tinde în prezent la doze moderate, de maximum 100–120 mg/zi la adult, doze lipsite de efecte adverse în cura prelungită. Pentru completarea sedării se recomandă asocierea Diazepamului cu barbiturice, Clorpromazina, Cloralhidrat, sulfat de magneziu sau chiar Petidina (Mialgin), care comportă însă riscul de depresie respiratorie. De aceea, schemele de administrare trebuie permanent adaptate momentului evolutiv, evitându-se supradozajele.

În cazuri foarte severe de paroxisme subintrante, sau spasm glotic (cu asfixie și risc de stop respirator) s-au recomandat curarizante de sinteză sub protecția traheostomiei cu respirație asistată (Decametoniu, Succinilcolina, Galamina) sau miorelaxante i.v. de tip Mefenezina (Relaxil), azi abandonate în mare măsură. În locul Relaxilului a fost recomandat Dantrium (dantroleme–sodium), care acționează direct pe placa neuromusculară (Aguillon B.R. și colab.), dar poate fi hepatotoxic în administrări prelungite.

e. **Asigurarea funcției ventilatorii** în cazurile severe prin traheostomie, cu sau fără protezare respiratorie, asigură un bun control al secrețiilor traheobronșice, permeabilitatea căilor respiratorii chiar în caz de spasm glotic, scăderea spațiului mort cu îmbunătățirea schimburilor gazoase, posibilitatea unei oxigenoterapii monitorizate, etc., dar și risc de complicații septice, hemoragice și chiar atelectatice. Traheostomia obligă la un control riguros permanent și la accesul în orice moment la mijloace mecanice de ventilație. Expunerea în camera de oxigen hiperbar a fost abandonată, comportând riscuri majore la un beneficiu discutabil.

f. **Echilibrul hidroelectrolitic** necesită adaptarea aportului de lichide oral (pe sonda nasogastrică) și parenteral la nivelul pierderilor zilnice, precum și controlul periodic al ionogramei și hematocritului (surprind tendința la hiperhidratare). Se apreciază că aportul necesar de lichide variază între 3 și 6 l/zi la adult. Concomitent se urmărește echilibrul ionic și acidobazic.

g. **Aportul caloric** trebuie să compenseze consumul exagerat de masă corporală. Se recurge la administrarea pe sonda nasogastrică a unui amestec de nutrienți (zahăr, proteine de lapte, bulion de carne, ouă, unt sau untdelemn) la un total de 3.000–3.500 cal/zi; la nevoie se recurge la calea i.v. (glucoză, aminoacizi, lipide etc.) și vitamine, eventual parenteral (i.m.).

h. **Funcția circulatorie.** Se susține cordul prin oxigenoterapie intermitentă, cardiotonice nedigitalice, coronarodilatatoare de tip inhibitoare ale canalelor de calciu. Dipiridamol, beta-blocante (Propanolol), alpha și beta blocante (Labetalol) etc. În cazurile disperate se poate recurge la morfină (a cărei eficacitate se explică prin înlocuirea endorfinelor, a căror eliberare este blocată de tetanospasmină). S-a mai încercat și cateterizarea arterei pulmonare pentru monitorizarea debitelor cardiace și presiunilor în marea și mica circulație.

Flebitele și emboliile secundare pot fi prevenite prin heparinizare sistematică.

Escarele de decubit obligă la măsuri speciale de prevenire și tratament local.

i. **Complicațiile** imunologice, de tip boala serului, răspund la antihistaminice și corticoterapie.

j. **Oligoanuria** poate fi corectată prin aport lichidian corect, ca și mioglobinuria – consecutivă lizei musculare, ce poate antrena insuficiența renală acută. Infecțiile urinare ascendente necesită antibioterapie adecvată.

k. Toate aceste măsuri se completează cu asigurarea unui microclimat de temperatură și umiditate constante, liniște și semiîntuneric, abținere de la orice excitanți exogeni.

38.11. Profilaxia

Profilaxia comportă mai multe tipuri de măsuri:
– nespecifice;
– specifice.

Măsurile nespecifice constau în educația sanitară către îmbunătățirea adresabilității la medic în caz de răniri, chiar minore, și de renunțare la practici empirice de dezinfecție și hemostază cu materiale nerecomandate (gaz, frunze de pătlagină, pământ, urină etc.). Un loc aparte în profilaxia tetanosului neonatorum îl ocupă toate măsurile de dispensarizare a gravidelor și asigurarea de asistență calificată la naștere, evitându-se astfel condițiile septice.

Măsurile specifice sunt cuprinse în programul național de combatere elaborat de Ministerul Sănătății. Se diferențiază două direcții de acțiune:

A. Profilaxia preaccident.
B. Profilaxia postaccident.

A. Măsurile preaccident preconizează imunizarea sistematică a întregii populații până la vârsta de 60 de ani, prin vaccinări repetate începând de la vârsta de 3–9 luni. Se folosește anatoxina tetanică descoperită de Ramon în 1923, sub formă nativă sau sub formă adsorbită pe un adjuvant (alaun – ATPA), care sporește răspunsul imun (prin prelungirea contactului cu antigenul – resorbție lentă –și prin stimularea unui răspuns inflamator local puternic, cu aflux sporit de celule imunologic competente).

Pentru ușurința administrării, în toată lumea s-a recurs la combinarea anatoxinei tetanice cu anatoxina difterică și cu vaccinul antipertusis în produsul DTP, cu care se începe imunizarea la sugar.

În țara noastră, vaccinarea începe la 3–6–9 luni (în funcție de momentul campaniei de vaccinare) cu trei doze de 0,5 ml trivaccin, administrate la 4 săptămâni interval. După 6 luni de la a 3-a inculare se face primul rapel cu 0,5 ml trivaccin și al II-lea rapel (0,5 ml) după alte 12 luni (sau 18 de la primovaccinare). Toate inoculările se fac profund i.m.

Schema vaccinării antitetanice în România

I. Primovaccinarea (D.T.P.) la vârsta de 3–9 luni;

II. Revaccinarea I la vârsta de 6–7 ani: o singură inoculare i.m. de 0,5 ml bivaccin Di Te.

III. Revaccinarea a II-a la vârsta de 13–14 ani: o singură inoculare i.m. de 0,5 ml bivaccin Di Te.

IV. Ocazional se mai face a III-a vaccinare:

– la băieți cu ocazia încorporării în armata (18–20 ani);

– la fete cu ocazia sarcinilor;

În continuare se fac rapeluri în funcție de:

– profesiuni cu risc crescut sau situații speciale;

– postaccident;

– sarcini repetate, cu ocazia fiecărei sarcini.

Întrucât vaccinarea nu este lipsită de riscuri de efecte adverse, se ține cont de contraindicații temporare sau permanente. Aceasta poate determina ca unele persoane să depășească vârstele în program, fără să fi fost vaccinate. În asemenea cazuri:

– copiii 4 luni – 3 ani cu contraindicație la vaccinul Pertusis, ca și copii între 3–14 ani nevaccinați, vor primi 2 inoculari a 0,5 ml i.m. la 4 săptămâni interval cu bivaccin (Di–Te) cu rapel la 12 luni;

– la copiii nevaccinați peste 14 ani și adulți se folosește doar ATPA în schema: 2 inoculari a 0,5 ml i.m. la 1 lună interval, cu rapel după un an și al doilea rapel după 5 ani.

Cunoscând faptul că titrul anticorpilor scade în timp sub limita protectivă de 0,01 u/ml, se recomandă rapeluri periodice, la 10 ani interval, autorii francezi recomandând intervale mai scurte (5 ani).

S-au descris efecte adverse la anatoxină, printre care sunt amintite:

– șoc anafilactic letal (Stark și Wirth);

– sindrom algodistrofic al membrului superior (Bensson), la o persoană sensibilizată în urma vaccinărilor precedente;

– paralizii periferice la membrul inoculat (prin injectare accidentală în apropierea unui nerv motor);

– reacții locale de tip inflamator, dureroase, cu atât mai violente cu cât sunt mai dese inoculările.

După 60 ani, prin scăderea reactivității imunitare, s-a demonstrat că revaccinările nu-și mai ating scopul, titrurile obținute după rapeluri fiind slabe și rapid epuizabile:

Titrurile protectoare au fost 100% la 60 de zile, 90% la 180 de zile, 40% la 360 de zile (!), și zero la 1440 de zile după administrare. În asemenea situații prima revaccinare devine oportună la cel mai târziu 1 an după executarea vaccinării.

Controlul stării de receptivitate a populației se poate face prin sondaj, fie prin titrarea anticorpilor protectori – posibilă doar în cazuri izolate, fie prin folosirea unor teste intradermice la Tetanină (metodă propusă în 1985 de o echipă din Chișinău–Schwartz S.A., Shlyakov E.N. și Boukova V.E. Aceștia au dezvoltat o idee lansată de Cooke și colaboratorii săi în 1940 și au folosit un produs de extracție de antigene somatice ale bacilului, cuprinzând esențial „o proteină termostabilă specifică, dozabilă", numită Tetanină. Autorii propun introducerea sistematică a acestui screening, similar IDR la tuberculină pentru selectarea și revaccinarea tuturor persoanelor peste 14 ani cu titruri postvaccinale insuficiente.

Profilaxia tetanosului neonatorum asociază următoarele măsuri nespecifice și specifice:

– asistență calificată la naștere în vederea asigurării condițiilor elementare de asepsie–antisepsie la nivelul plăgii ombilicale. În țările în care acest deziderat este încă greu realizabil, se preconizează distribuirea gratuită a unor truse sterile pentru asistență la naștere („Umbilical kits") (Woodruff A.B. și colab.).

– rapel cu ATPA după luna a VI-a de sarcină la fiecare gravidă, chiar și în cazurile nașterilor repetate. Aceasta protejează și parturienta și nou-născutul, anticorpii protectori traversând placenta și fiind găsiți și la nou-născut.

B Profilaxia postaccident presupune un grup de măsuri obligatorii și imediate la prezentarea oricărui pacient cu o plagă cu potențial de poartă de intrare. Acestea sunt recomandate diferențiat în funcție de:

– starea de receptivitate sau imunitate prealabilă a pacientului;

– caracterele plăgii;

– dacă se asociază starea de șoc clinic.

Măsurile preconizate sunt:

1. Toaleta atentă și riguroasă a plăgii, cât mai precoce și cu blândețe, pentru a nu crea o reacție de teamă, de respingere din partea pacientului, mai ales copii. Constă în:

– spălarea abundentă cu apă și săpun, cu îndepărtarea resturilor de pământ și corpilor străini;

– aplicarea unor soluții dezinfectante blânde (de tipul Cloramină 2%, Bromocet, soluții cuaternare de amoniu, clorhexidina etc.), a unor soluții oxidante (apa oxigenată). Nu se recomandă soluții alcoolizate concentrate (tinctura de iod, alcool sanitar 70 de grade), deoarece produc durere și coagulează proteinele la suprafață, menținând dedesubt condiții de stază și infecție secundară. Plaga curățată permite și eventuala intervenție chirurgicală (îndepărtarea eschilelor, a țesuturilor devitalizate și asigurarea drenajului, chiar când se impune reconstituirea planurilor cu fire de apropiere). În final se acoperă cu pansament steril, asigurându-se posibilitatea unui control periodic. O bună asanare a plăgii diminuează riscul de tetanos cu peste 50%.

2. Rapelul de necesitate cu 0,5 ml ATPA (sau 2 ml AT nativă) în toate cazurile, cu excepția plăgilor minore la persoane bine imunizate (vaccinare completă și recentă – până în 5 ani vechime). Dacă nu avem certitudinea unei bune imunizări se preferă a se efectua ATPA. Cazurile cu vaccinare incompletă sau depășită (peste 5 ani vechime) își vor continua imunizarea activă (doza de rapel trebuie completată cu o nouă administrare de 0,5 ml i.m. după o lună și o a treia doză după un an).

3. În cazurile cu plăgi cu mare risc tetanigen (majore) la persoane cu imunizare incertă, incompletă sau depășită, se recomandă **seroprofilaxie**. Aceeași indicație o au și cazurile de plăgi însoțite de șoc. Dozele recomandate sunt între 2.000 și 10.000 u.a. la copil și ceva mai mari, clasic între 10.000 și 20.000 u.a. la adult. Ori de câte ori este posibil, va fi preferată administrarea de Ig umane antitentanice, în doze de 100–200 u la copil și 500 u la adult. În cazul folosirii serului heterolog sunt obligatorii măsurile de prevenire a accidentelor anafilactice la proteina străină:

– o bună anamneză în direcția administrărilor anterioare de ser heterolog și în direcția altor manifestări alergice (alimentare sau medicamentoase);

– test de toleranță (0,1 ml i.d. sau s.c. diluția de ser 1/1000) cu citire la 30´;

– schema de desensibilizare minimă (Bezredka) în caz de toleranță sau lărgită în caz de intoleranță.

Cunoscând că eficiența serului este scurtă (10–14 zile), se recomandă repetarea ATPA încă 0,5 ml după 14 zile de la prima administrare pentru a stimula suplimentar formare anticorpilor proprii.

4. Antibioticele sunt indicate în toate cazurile de plăgi infectate primar sau secundar, indiferent de gradul lor de risc. După unii autori, în caz de plăgi minore la persoane corect imunizate recent (până în 5 ani vechime), se poate renunța la antibiotice.

În ceea ce privește profilaxia strict antitetanică, se recomandă o schemă de 7–10 zile cu Penicilina G (sau V) în dozele uzuale (50.000 u/kg.zi). Aceasta poate fi înlocuită (în caz de intoleranță) cu Eritromicină, cefalosporine, Cotrimoxazol, antibiotice cu spectru larg sau chiar Metronidazol, pentru aceeași durată, la dozele uzuale.

În cazul unor infecții asociate cu germeni piogeni se va avea în vedere controlul antibiotic și asupra acestora, fie preferând Eritromicina, cefalosporinele sau Oxacilina, la nevoie chiar Cotrimoxazol, fie asociind un al doilea preparat la Penicilină.

În unele țări africane, unde vaccinarea sistematică nu este posibilă (populație nomadă, întinderi mari nepopulate, dificultăți obiective de acces al populației la medic etc.) profilaxia antitetanică a fost restrânsă doar la măsuri postaccident:

– la prezentarea bolnavului se recurge la:
  * toaleta plăgii;
  * imunoglobulina specifică antitetanică umană concomitent cu 2 ml AT i.m.;
  * Penicilină zilnic 10 zile;

– în zilele următoare se completează vaccinarea antitetanică în schema accelerată (zilele V și X) și cu rapel după un an, toate cu 2 ml AT i.m.

În aceste condiții rămân în afara măsurilor profilactice gravidele, sursă a unui număr considerabil de cazuri de tetanos neonatorum.

	plagă „minoră“	plagă „majoră“	Asocierea șocului
persoană vaccinată	○△	○△▽(□)	○△▽□
vaccinare – incertă – incompletă – depășită – absentă	○△▽	○△▽□	○△▽□

○= toaleta riguroasă a plăgii
△= Antibiotic
▽= rapel vaccin sau ⩛ vaccinare completă
□= ser antirabic sau Ig specifice

Figura nr. 39 – Atitudinea profilatică postaccident

Capitolul 39

RABIA (Turbarea, Lyssa)

Este o boală cunoscută și descrisă din antichitate, pomenită în codul premozaic, iar Democrit și Aristotel o prezintă ca o boală a animalelor. Primul care a marcat transmiterea bolii la om (Celsius), în primii ani ai erei noastre, a dat și primele recomandări de profilaxie postaccident de inoculare, prin succțiunea cu ventuze a sângelui din plagă și arderea sau tratarea ei cu substanțe corozive.

Cele mai mari progrese în cunoașterea și stăpânirea bolii se leagă de personalitatea lui Louis Pasteur, cel care a descoperit etiologia și mijloacele de prevenire a bolii, creând primul vaccin rabic (1884). După numai 5 ani, Victor Babeș a pus la punct și a demonstrat eficiența profilactică a serului antirabic (1889), pentru ca mai târziu (1892) să-și lege numele de formațiunile specifice neuronale din encefalita rabică (corpusculii Babeș-Negri).

Un număr de alte boli foarte asemănătoare rabiei, determinate de virusuri înrudite, au fost semnalate și în Africa (virusul Mokola izolat și de la animale și de la copii bolnavi, ca și virusul liliacului de Lagos și virusul calului nigerian izolate doar de la animale) și în Europa și Africa de Sud (virusul Duvenhage).

39.1. Definiție

Rabia este o boală acută infecțioasă determinată de virusul rabic, comună omului și mamiferelor, transmisă prin mușcătură sau alte posibilități de contact cu saliva animalului bolnav și caracterizată printr-o encefalomielită invariabil letală.

39.2. Etiologie

Virusul rabic a fost descoperit de L. Pasteur. Este încadrat între *Rhabdoviridae* alături de alte virusuri animale (dintre care mai cunoscut este virusul stomatitei veziculoase a bovinelor, ce poate îmbolnăvi și omul - febra de Indiana, stomatita veziculoasă de New-Jersey și stomatita veziculoasă Alagoas), dar formând separat *genul Lyssavirus*, alături de virusurile înrudite Mokola și Duvenhage amintite mai sus.

Este un virus ARN de dimensiuni între 100–150 de nm. Ca structură, este prevăzut central cu *o nucleocapsidă* cu valențe antigenice – determinând apariția la gazdă a anticorpilor fixatori de complement și imunofluorescenți și cu *o proteină filamentoasă în interior*, iar la exterior cu *o anvelopă* de formă cilindrică rotunjită la un cap și tăiată drept la celălalt (dându-i o formă de „glonț") și *prevăzută cu prelungiri* glicoproteice, ale căror antigene determină formarea de anticorpi de tip hemaglutinanți și neutralizanți.

În natură are o rezistență scăzută, fiind inactivat de lumina solară sau de căldură (moare după 30 de minute la 60 de grade), ca și de expunerea la eter și detergenți. La temperatura camerei se inactivează în scurt timp. Rezistă ceva mai bine la uscăciune și la temperaturi joase. Această rezistență scăzută l-a determinat pe L. Pasteur să-și întrețină virusul în laborator, în vederea studiului, prin inoculare intracerebrală la șoareci – fapt ce a permis mai târziu creearea „virusului fix" ce stă la baza vaccinurilor.

Virusul natural în circulație a primit și denumirea simbolică de „virus de stradă" și este caracterizat de o capacitate particulară de migrație de-a lungul fibrelor nervoase, de la nivelul locului de inoculare centripet până la neuronul respectiv pe care-l va îmbolnăvi. Procesul se va continua în sens invers, de propagare centrifugă de-a lungul nervilor cranieni până în glandele salivare, piele și alte organe și țesuturi (ex. în cornee), proces denumit „septinevrită".

39.3. Epidemiologie

Boala are o răspândire foarte largă, aproape pe tot globul, excepție făcând continenetele australian și arctic, dar și unele insule – Anglia, Noua Zeelandă, Cipru ș.a. – unde a fost eradicată și – grație măsurilor riguroase de triaj și carantină a animalelor, situația este menținută ca atare. O situație similară se înregistrează azi și în țările scandinave.

Cu aceste excepții, în rest *rabia este endemică* prin rezervorul animal silvatic, cazurile la om fiind sporadice. Situația reală este grevată de subdeclararea sau de subevaluarea diagnostică în multe părți ale lumii, ceea ce a făcut să se aprecieze că morbiditatea la om s-ar situa la un nivel de 10 ori mai mare față de cifrele raportate.

Rezervorul natural de infecție este la nivelul mamiferelor silvatice (în primul rând vulpi, dar și lupi, jderi, dihori, sconcși, bursuci, coioți, vidre etc.), de la care s-a creat un rezervor secundar, întreținut de primul, la nivelul animalelor peridomestice (câini, pisici, dar și bovine, cabaline, porcine etc. mușcate de animale rabice) cu grad de periculozitate pentru om mai mare. Deși se apreciază că toate animalele cu sânge cald pot face rabie, rol de transmițători activi, prin mușcătură, îl au în special mamiferele carnivore și liliecii hematofagi, celelalte putând transmite doar accidental (fie în perioadele de agitație, fie prin contact cu creierul lor după deces).

Rozătoarele (șoareci, șobolani, iepuri) pot face rabie (naturală și experimentală). Capacitatea de a transmite boala este însă pusă la îndoială prin aceea că virusul nu ar ajunge în glandele salivare.

Calea de transmitere este în principal parenterală prin mușcătură, virusul fiind inoculat odată cu saliva animalului rabic. Ca variantă dovedită se consideră la fel de periculos și contactul cu saliva fără mușcătură, dacă există leziuni prealabile ale pielii (plăgile linse) sau mucoaselor.

Animalul este contagios înainte de apariția primelor semne de boală, cu aproximativ 5–7 zile și până decedează (chiar și după aceea, dacă omul prelucrează fără protecție materiale de la cadavru, în special creierul). Decesul survine după o evoluție progresivă în general scurtă, de 4–7 zile. Deci, durata contagiunii, în cazul unui animal bolnav, se suprapune peste ultimele 10–14 zile de viață.

Decisivă în ceea ce privește riscul de transmitere a bolii, este considerată mărimea inoculului, direct proporțional cu numărul și profunzimea mușcăturilor.

O altă cale de propagare a infecției, semnalată în urma unor accidente de îmbolnăvire la speologi, *este aerogenă*, prin inhalare, virusul fiind prezent cu mare densitate, sub formă de particule suspendate, „aerosolice", în atmosfera unor peșteri suprapopulate de lilieci insectivori. Se consideră că visurul ajunge în aer prin dejectele acestora.

Ocazional, s-a putut transmite rabie interuman prin transplant de cornee recoltată de la decedați (nediganosticați) cu encefalită rabică (8 cazuri citate în literatură).

Receptivitatea este generală. Nu există animale cu sânge cald rezistente la infecția rabică, dar se consideră posibil ca unele animale să facă infecții inaparente păstrând capacitatea de trasmitere mai departe a virusului. În această categorie ar intra, după unii autori, vulpile argintii, liliecii de peșteră și chiar câinii vaccinați antirabic.

Situația rabiei la noi în țară este relativ bine cunoscută la nivelul rezervorului animal peridomestic, dar nu și în ceea ce privește rabia silvatică.

Omul se îmbolnăvește aproape egal după contactul cu câini, pisici și vulpi bolnave, de cele mai multe ori în zonele unde cele două tipuri de rezervor natural se suprapun (în mediul rural, în vecinătatea zonelor împădurite, în special subcarpatice). Cazurile sunt mult mai puține în zonele urbane, provenind mai ales din zonele periferice ale orașelor și din comunele suburbane. De exemplu, în capitală în ultimii 30 de ani nu au fost cazuri confirmate de rabie inoculată pe raza orașului, cele câteva cazuri raportate provenind după accidente petrecute în comunele arondate dincolo de centură (Chitila, Cernica etc.).

39.4. Tabloul clinic al rabiei la animale

Este important a fi cunoscut, pentru aprecierea corectă a riscului de infecție în caz de mușcături.

Rabia la vulpe – se exprimă caracteristic prin tulburări de comportament. Vulpea rabică nu se mai teme de om, se complace în vecinătatea așezărilor rurale, devine aparent blândă, chiar intră în sate și nu se sperie de tentativele de a o prinde, pentru ca să muște fără preaviz. Primele victime vor fi câinii care sunt asmuțiți de prezența ei, dar și persoanele care încearcă să o prindă pentru valorificarea blănii.

Rezervorul rabic silvatic se perpetuează mai ales prin vulpi, animale deosebit de șirete (au vizuini cu mai multe ieșiri, știu să se ascundă și scapă vânătorilor). În ultimii zeci de ani s-a extins din Europa centrală, de răsărit și către restul continentului, printr-un proces lent de migrație și prin extinderea în pată de ulei a infecției la vulpi. În ultimii 5–6 ani s-a început o amplă campanie de vaccinare a vulpilor sălbatice, cu un vaccin antirabic oral înglobat în bucăți de carne împrăștiate din elicoptere sau de vânători.

Rabia la lupi este apreciată printre cele mai periculoase. Și lupul va suferi schimbări majore de comportament: devine agitat, își părăsește arealul și suferă de dromomanie, putând parcurge, până moare, sute de kilometri. Pe tot parcursul atacă și mușcă, făcând astfel zeci de victime. Un alt factor de gravitate deosebită este localizarea la cap și gât a mușcăturilor, ceea ce face incubația bolii să fie dintre cele mai scurte. Deci, lupul este printre cei mai activi factori de răspândire a bolii.

Rabia la alte animale sălbatice

Printre cele mai notabile modificări de comportament se descriu inversarea orarului de vânătoare (animalele nocturne ies la vânat în cursul zilei sau invers) și faptul că acestea atacă și omul – de care în mod normal se feresc.

Rabia la câine

Incubația la câine este apreciată în jurul a 2–3 săptămâni, putând ajunge și la 60 de zile și chiar mai mult (6–8 luni). Rabia la câine parcurge de obicei două perioade clinice. La început animalul devine agitat, nu doarme (prin aceasta având ochii injectați), nu suportă să fie captiv și de obicei fuge de acasă, nu mănâncă ce i se oferă, dar ingeră lucruri necomestibile (lemne, cărămidă etc.). Perioada este periculoasă prin aceea că îi sporește agresivitatea, mușcând și persoanele cunoscute și chiar pe stăpân. Câinele nu prezintă hidrofobie, iar credința larg răspândită, conform căreia acesta nu bea apă dacă este turbat, este falsă!

După 2–3 zile de agitație apar paraliziile, întotdeauna începând cu trenul posterior, ca să generalizeze după 24–48 de ore și decesul să survină în aproximativ 5 zile de la primele manifestări.

În aprecierea corectă a faptului că stăpânul este mușcat de câinele propriu, trebuie avut în vedere că aceasta se poate petrece și în cazul unui animal sănătos, în anumite situații *în care primează instinctele naturale:*

– de alimentație (poate mușca orice persoană în timpul cât se hrănește);
– de reproducere;
– de apărare – mușcând stăpânul care-l bate, care îl pune în lanț etc. sau pe care nu-l mai recunoaște după miros (cazul celor care se duc la câine mirosind a alcool).

După unii autori, câinii vaccinați antirabic pot face infecție inaparentă, putând transmite la rândul lor boala prin mușcătură.

Rabia la pisică seamănă mult cu cea de la câine, făcând ca pisica să părăsească domiciliul în perioada de agitație sau să devină agresivă etc., faza paralitică evoluând mai rapid către deces. Și în cazul pisicilor cu comportament agresiv trebuie avut în vedere faptul că și acestea, mai ales motanii, pot prezenta în deplină sănătate raptusuri erotice violente, când atacă, mușcă sau zgârie sălbatic persoane cunoscute. Cel mai des este, însă, vorba de animale agresate de câini care se apără, inclusiv de persoanele care încearcă să le salveze.

Animalele mari (bovine, cabaline) pot face atât forma agitată – deosebit de periculoasă, cât și cea paralitică. Oricum, aceste deviații de comportament sunt mult mai ușor recunoscute, pentru ca omul să nu fie o victimă prea ușoară.

39.5. Patogenie

Virusul sălbatic, inoculat în plaga produsă prin mușcătură, se fixează rapid (1–2 ore) pe terminațiile nervoase denudate din plagă, grație unui neurotropism intens. Cu cât aceste terminații sunt mai numeroase, riscul de îmbolnăvire este mai mare, iar evoluția mai rapidă. Aceasta se materializează în 2 situații:

– plăgi multiple, dar și plăgi sfâșiate, profunde, anfractuoase;
– plăgi în zone dens inervate (cazul feței palmare a degetelor mâinii, a palmelor și mai puțin a organelor genitale).

De la nivelul plăgii, virusul se deplasează centripet cu o viteză de 2–3 mm/oră de-a lungul tecilor nervoase (atât a celulelor Shwann, cât și în perinerv). Este posibilă și vehicularea hematogenă direct la nivelul SNC. Reiese că lungimea parcursului dictează durata perioadei de incubație, mai scurtă în cazul plăgilor apropiate de cap (față, gât, scalp) și mai lungă în cazul plăgilor la trunchi și extremități.

Ajuns la nivelul pericarionului din encefal, virusul se multiplică – moment în care apar semnele de boală. Această multiplicare explică incluziile specifice – descrise sub numele de „corpi Babeș–Negri".

Boala progresează rapid. În paralel cu progresia leziunilor cerebrale se produce și difuzarea centrifugă a virusului (septinevrita deja amintită). Când este afectat trunchiul cerebral se produce decesul bolnavului.

Unii autori consideră că, pe lângă leziunile nervoase produse direct de multiplicarea virusului, un rol patogen important l-ar juca reacțiile autoagresive prin mijloacele de apărare celulară și humorală reactive față de celulele purtătoare de virus.

39.6. Anatomie patologică

La necropsia bolnavilor de rabie decedați se găsesc două categorii de leziuni:

– leziunile SNC – cele mai importante;

– leziunile din restul organismului.

La nivelul encefalului se găsesc semne nespecifice de encefalită (hiperemie, edem moderat) și leziuni patognomonice – cel mai constant în ganglionii bazali și în cornul lui Amon (podișul cornului anterior al ventricolului lateral). Neuronii din aceste formațiuni prezintă incluzii acidofile plasmatice (corpusculii Babeș–Negri). Aceștia pot lipsi în unele cazuri.

În restul corpului se poate observa un aspect de bronhopneumonie – uneori de aspirație cu bronhoplegie și leziuni distrofice hepatice, splenice etc.

39.7. Tabloul clinic al rabiei la om

Incubația medie a bolii se înscrie între 1 și 2 luni, fiind direct proporțională cu lungimea traseului parcurs de virusul sălbatic și mai puțin cu mărimea inoculului. Cele mai scurte incubații au fost descrise în cazul porților de intrare la față, gât și scalp – în jur de 10–14 zile; plăgile de la nivelul extremităților dau incubații de câteva luni. Au fost descrise și incubații deosebit de lungi, de peste 1 an.

Perioada de invazie (prodromală) este scurtă, între 2 și 4 zile. Se manifestă prin apariția unor parestezii fulgurante, resimțite de pacient în membrul sau zona care a suportat poarta de intrare (descrise fie ca amorțeli sau furnicături, fie ca dureri). Treptat, apar și alte manifestări generale, făcând trecerea pe nesimțite la faza de stare: o stare de hiperestezie cutanată difuză sau hiperestezie auditivă – pacientul fiind deranjat vizibil de zgomotele din jur, uneori curbatură, alteori cefalee cu fotofobie și un grad vizibil de congestie conjunctivală; dispare apetitul și preocuparea pentru alimente. Victor Babeș a descris în unele cazuri o scurtă perioadă febrilă, „febră prodromală".

Mai rar, au fost descrise forme atipice de debut – prin hiperexcitație sexuală până la priapism, cu tablou de poliradiculonevrită și LCR clar, cu hiperalbuminorahie și celularitate mică – simulând un veritabil sindrom Guillain Barré.

Faza de stare începe cu perioada de hiperexcitabilitate și agitație.

Pacientul vorbește continuu, strigă – devenind răgușit, nu-și mai reține saliva – care i se prelinge pe la comisuri, din cauza disfagiei care începe să se manifeste. Este caracteristică apariția în această fază a celor două manifestări definitorii, **aerofobia și hidrofobia,** determinate de spasmul dureros glotic la încercările de a înghiți lichide (sau doar la sugestia actului sau la auzul apei curgând într-un vas) sau la suflarea unui curent de aer peste figura bolnavului. *Aceste două semne clinice sunt patognomonice și sunt proprii doar rabiei umane.* De cele mai multe ori, aceste provocări de spasm, spontane sau nu, sunt urmate de *accese de agitație sau violență extremă cu agresivitate asupra persoanelor din jur,* perioade care se termină brusc, pacientul calmându-se pentru o perioadă, cu conștiență păstrată. Se accentuează hiperacuzia, se pot asocia și hiperosmie, halucinații, insomnie, agitație psihomotorie etc. Pe măsura evoluției apare o stare de angoasă, cu atât mai explicabilă cu cât pacientul este conștient de ce se întâmplă și de natura suferinței, amplificând agitația. În 2–4 zile devine brusc apatic, somnoros și intră în comă, decesul survenind în maxim 7 zile de la debut.

Forma de rabie paralitică este mai puțin frecventă; poate să urmeze unei perioade inițiale de agitație sau poate evolua ca atare de la început, ridicând multe probleme de diagnostic diferențial. Evoluția clinică poate fi ușor mai lungă decât în forma agitată. Paraliziile se însoțesc de parestezii și pot apărea pe model spinal ascendent, simulând o poliradiculonevrită ascendentă (sindromul Landry) sau afectează de la început și nervi cranieni. Este o formă febrilă, în care se regăsesc hidrofobia și aerofobia, dar în loc de agitație bolnavul este apatic.

Această formă pare mai frecventă la copii, iar evoluția poate depăși 7 zile.

Sindromul meningean lipsește, dar LCR este constant modificat – ca o reacție meningeană de vecinătate (pleiocitoză de câteva zeci de elemente celulare nucleate de tip mononucleare polimorfe și o discretă hiperalbuminorahie).

39.8. Diagnosticul pozitiv

Nu este întotdeauna ușor, dată fiind raritatea bolii la om.

Primele sugestii diagnostice pornesc de la datele clinice din perioada prodromală, parestezile și mai ales durerile reevocând pacientului mușcătura petrecută și de multe ori uitată. În perioada de stare diagnosticul clinic se susține pe:

– starea de agitație și angoasă alternând cu perioade de calm;

– păstrarea conștienței și senzoriului;

– existența hidro – și aerofobiei;

– evoluția rapidă a fenomenelor encefalitice.

Datele epidemiologice sporesc șansele de diagnostic prin:

– confirmarea mușcăturii;

– absența măsurilor corespunzătoare profilactice după mușcătură.

Într-o proporție mare de cazuri (după unii autori aproape 40%), mușcătura este sau ignorată sau disimulată de pacient (mai ales la copiii care s-au temut de vaccinare și refuză să recunoască ulterior faptul).

Dacă forma agitată este mai sugestivă pentru diagnostic, în forma paralitică pe primul plan se impune diferențierea de alte boli neurologice.

39.8.1. Diagnosticul diferențial

În forma agitată se face cu diverse *psihoze acute* și stări de *agitație de sevraj la toxicomani* – inclusiv la alcoolicii inveterați (dar și cu *delirium tremens* în cursul unor boli febrile), cu crizele de *isterie,* cu *tetanosul incipient* – cu trismus ce poate fi confundat cu hidrofobia și, uneori, cu formele agitate ale insuficienței hepatice acute în ciroze (*„folia hepatică"* a autorilor clasici).

Diversele forme clinice de encefalopatii și mieloencefalopatii, sindromul Guillain–Barré, poliomielita la copii, ca și unele situații particulare de tumori cerebrale de lob frontal necesită intervenția specialistului neurolog.

Mai frecvent, se pune problema diagnosticului diferențial cu *rabiofobia* – de cele mai multe ori în afara oricăror simptome sau semne clinice, la pacienții cu un psihic labil, panicați etc.

39.8.2. Diagnosticul de laborator

Hamatologic, poate apărea o leucocitoză nesemnificativă; LCR prezintă o reacție meningeană (relatată).

Diagnosticul virusologic se susține pe:

– identificarea virusului rabic prezent în saliva pacientului, pe amprente de cornee sau pe biopsii de piele (de la ceafă sau de la obraz), prin tehnica anticorpilor fluorescenți;

– cultivarea virusului prin inocularea salivei intracerebral la șoricei.

Diagnosticul pos-tmortem comportă:

– evidențierea leziunilor caracteristice în zonele de elecție (cornul lui Amon);

– identificarea pe secțiunile microscopice a virusului prin imunofluorescență;

– cultivarea virusului din creier, prin inoculare intracerebrală la șoarece. Acesta va dezvolta o encefalită rabică reproductibilă prin pasaje repetate, cu identificarea corpusculilor Babeș–Negri intraneuronali. Procedura completă de diagnostic durează peste trei săptămâni.

39.9. Tratament

Boala este de internare obligatorie (din grupa A), cu declarare nominală.

Nu există tratament curativ, evoluția letală fiind implacabilă. Întregul efort terapeutic se concentrează pe imobilizarea și sedarea pacientului. Se recurge la Diazepam potențat cu barbiturice, Haloperidol, Clorpromazină etc., chiar și opiacee.

Au fost încercate diverse terapii „eroice": hibernarea artificială prin hipotermizare, exsangvinotransfuzie, întreținerea circulatorie și respiratorie chiar în condiții de moarte clinică aparentă etc. – în speranța unei evoluții autolimitante. Mai recent s-au publicat în Brazilia unele succese după perfuzia ventriculorahidiană (prin trepanare) cu ser antirabic heterolog sau cu imunoglobulină hiperimună umană – dar nu este clar dacă a fost rabie confirmată sau o encefalită rabiformă postvaccinală, iar aceleași succese nu au fost confirmate ulterior și de alți autori.

39.10.Profilaxia

Până în prezent este *singura salvare posibilă* a pacienților infectați cu virus rabic. Profilaxia comportă mai multe măsuri – specifice și nespecifice, pre și postaccident de inoculare:

1. Profilaxia preaccident recurge la:

– **educația civică** a populației, în special a copiilor, în direcția unui comportament normal față de animale:

– evitarea contactului direct cu cele peridomestice străine, necunoscute, mai ales dacă sunt în suferință aparentă (accidentate, bolnave, hăituite);

– evitarea provocării animalelor cunoscute (mai ales de către copii), ca și un comportament civilizat al adulților față de câinii captivi (asigurarea condițiilor corespunzătoare de hrană, apă, libertate periodică etc.) și mai ales abstinența de la violență;

– împiedicarea circulației libere a câinilor – mai ales în zonele rurale și cu enzootie rabică silvatică și invers, a accesului în gospodării a animalelor sălbatice (vulpi, dihori, jderi etc.);

– *recunoașterea comportamentului schimbat al animalelor rabice* și evitarea lor (cazul vulpii în special, victimele cele mai multe fiind în rândul celor ce i-au dorit blana, dar și al animalelor peridomestice);

– solicitarea examenului veterinar la cele mai mici semne de suspiciune.

Trebuie evitată sacrificarea animalului care a mușcat.

Abandonarea cavadrului elimină orice posibilitate de diagnostic de certitudine, iar examinarea de laborator a creierului animalului necesită 21 de zile, timp prea lung de așteptare pentru luarea măsurilor profilactice;

– **restrângerea rezervorului natural de infecție** prin vaccinarea antirabică a animalelor peridomestice – în special a câinilor. Se recurge la inocularea unui vaccin cultivat pe ou embrionat de rață (Duck-embrio). După unii autori acest vaccin – deși foarte accesibil ca preț, ar avea o eficiență incertă, *neconferind securitate* și permițând infecția rabică și evoluția infraclinică, chiar cu capacitate de transmitere prin mușcătură a virusului. În țara noastră, poliția veterinară obligă la vaccinarea tuturor câinilor de curte și de apartament, dar nu se angajează în asigurarea eficienței.

În ultimii ani, în unele țări europene s-a trecut la o susținută campanie de vaccinare orală și a rezervorului silvatic – în special a vulpilor în libertate, folosind un vaccin înglobat în bucăți de carne crudă, dispersate din avion, helicopter sau prin asociațiile de vânători și silvicultori;

– **vaccinarea preventivă** a persoanelor la risc de infecție profesional (speologi, vânători, pădurari, personal calificat și auxiliar veterinar, îngrijitori în crescătorii etc.). În acest scop se recurge la un vaccin pe culturi celulare umane într-o schemă inițială de două inoculări i.m. la o lună interval, urmate de rapeluri de întreținere după un an și apoi la fiecare 3 ani.

Peste acestea se va face un rapel de necesitate postaccident, în caz de mușcătură.

2. Profilaxia postaccident

– **măsuri față de animalul mușcător** – se recomandă *supravegherea comportamentului animalului*, fie în captivitate, fie în mediul său natural, *timp de 10–14 zile* (interval considerat de siguranță dacă animalul se menține aparent sănătos, contagiozitatea putând surveni cu cel mult 7 zile înaintea primelor semne de boală). Este cea mai rapidă metodă de diagnostic a stării de boală la animal;

– **măsuri față de plagă** – se recomandă:

– spălarea abundentă cu apă și săpun – nu este bine să se aplice *imediat* alcool concentrat sau tinctură de iod, care coagulează proteinele în suprafață și împiedică drenajul și sângerarea;

– plaga se va lăsa să sângereze un timp, până la hemostază spontană, și nu se va forța hemostaza decât în cazul hemoragiei abundente prin rupturi vasculare;

– nu se vor sutura per primam plăgile anfractuoase, iar celor profunde li se va asigura un drenaj corespunzător;

– acoperirea plăgii cu pansament steril.

S-a renunțat la măsurile energice de cauterizare sau excizie în țesut sănătos a plăgii, dar, pe de altă parte, o bună toaletă a plăgii scade riscurile de infecție cu 30–50%;

– **profilaxia specifică se face cu vaccin antirabic sau/și cu ser antirabic.**

a) Vaccinul antirabic a evoluat de la prima sa formă obținută cu virus fix cultivat pe creier de oaie (pentru masa mare de țesut furnizată) tip SEMPLE sau FERMI (1911) la vaccinul cu virus fix cultivat pe creier de șoricel nou-născut (1955, FUENZALIDA) (lipsit total de mielină, cu scăderea importantă a riscului de efecte adverse prin sensibilizare la mielină) și – cel mai nou, vaccinul cu virus fix cultivat pe celule diploide umane – lipsit total de substanță nervoasă și de risc de accidente postvaccinale (lansat încă din 1964).

Indiferent de modalitatea de cultivare, virusul este inactivat (omorât) prin tratare cu betapropiolactonă.

Schemele de vaccinare diferă în funcție de tipul produsului utilizat:

– *vaccinul pe creier de șoricel nou-născut* – lansat în 1955 și încă folosit în țara noastră (și în alte țări cu standard economic mai redus), este preparat de Institutul Cantacuzino într-o formă asociată cu un adjuvant pentru creșterea reacției inflamatorii locale. Se administrează prin inoculare strict subcutanată în regiunea flancurilor abdominale, într-o schemă adaptată riscului de infecție (mai lungă, „lărgită" în cazurile de risc mai mare și în caz de asociere în profilaxie și a serului antirabic):

– schema cea mai simplă constă în 7 inoculări zilnice, s.c. în regiunea abdominală, a 1 ml (la copiii sub 10 ani) sau 2 ml (la copiii mai mari și adulți), urmate de rapeluri s.c. sau i.d. la nivelul fețelor anterioare ale antebrațelor, în zilele 10, 14, 30 și 90 de la începutul vaccinării, cu 0,1 ml (la copii) sau 0,2 ml la adulți;

– schema lărgită constă în 14 inoculări s.c. abdominale, cu aceleași doze, și rapeluri în zilele 24, 34 și 90.

O.M.S. a recomandat încă din 1984 renunțarea la acest tip de vaccin din cauza riscurilor de efecte adverse.

– *vaccinul pe celule diploide umane* – circulă în mai multe tipuri de concentrații, cu scheme ușor diferite de la un producător la altul. În principiu, inocularea este intramusculară (și nu subcutan), numărul de inoculări este mai mic și nu zilnice, nu necesită rapeluri de întărire, iar locul de elecție al administrării este în mușchiul deltoid sau ridicător al scapulei.

În ultimii 2 ani a apărut și la noi preparatul VERORAB (produs Pasteur-Merieux începând din 1984, pe culturi de celule VERO, purificat, concentrat și inactivat) cu inoculări a 0,5 ml în zilele de 0, 3, 7, 14 și 30 de la mușcătură.

O altă schemă de administrare, mai „rapidă", este propusă în urma unor experimente (protocolul Zagreb): în ziua 0 se vor face două inoculări concomitente, bilateral, urmate de câte o singură inoculare în zilele de 7 și 21 (trei vizite și doar 4 fiole).

Indicațiile vaccinării vor fi prezentate global la capitolul „Conduita diferențiată în cazurile de mușcături";

Incidente și accidente, efecte adverse: cele mai frecvente sunt *reacțiile hiperergice inflamatorii la locul de inoculare*, o parte dintre ele putând fi însoțite și de reacții sistemice (febră, fiori, curbatură, greață, stare de rău). Se calmează local, iar dacă sunt severe se va întrerupe temporar sau definitiv vaccinarea (în ultimă instanță se va schimba cu un alt tip de vaccin).

Tot local pot apărea suprainfecții bacteriene sau evoluții spre supurații aseptice – care necesită îngrijiri locale și antibiotice.

Mai rar, s-au descris efecte adverse prin sensibilizare (mielite și encefalomielite, polinevrite etc.), de mare gravitate și care impun stoparea imediată a administrării și tratament imunsupresor energic. Numărul acestora s-a redus considerabil după trecerea la vaccinul pe creier de șoricel nou-născut, lipsit de mielină, și a dispărut în cazul vaccinurilor pe culturi celulare.

Contraindicațiile vaccinării: în cazuri de accidente de sensibilizare la preparat, reclamate în antecedente, contraindicația este valabilă doar pentru același tip de vaccin; se recomandă folosirea vaccinului pe celule diploide umane.

b) Serul antirabic

Este preparat pe cai hiperimunizați, fiind furnizat de către Institutul Dr. I. Cantacuzino purificat și concentrat în fiole de 1.500 u. Deși a fost descoperit de către Babeș în 1889, nu a fost folosit decât după anii 1934, în urma unui mare accident de morbiditate („marele experiment din Iran"), când au fost peste 24 de victime concomitente mușcate la cap și gât de un lup turbat, din care doar jumătate – internați la Teheran – au primit profilactic ser și apoi vaccin, în timp ce restul au primit doar vaccin. În urma constatării că pacienții protejați doar cu vaccin au decedat 100%, iar cei cu dublă profilaxie au supraviețuit toți, experții OMS au recomandat tuturor țărilor seroprofilaxia în anumite situații de gravitate.

Indicațiile serului – practic ori de câte ori se consideră că riscul rabigen este foarte mare, iar incubația scurtă – cum se va vedea în sinteză mai departe, se va administra în doze de 40 u/kg corp, într-o singură administrare.

Contraindicațiile serului – la persoanele sensibilizate la ser heterolog în urma unor contacte prealabile cunoscute și la care tentativa de desensibilizare nu reușește. În aceste situații se va alege o soluție alternativă:

– fie o schemă de vaccinare accelerată;

– fie înlocuirea cu gammaglobulină imună specifică antirabică.

Efecte adverse, accidente și incidente:

Cel mai temut este *șocul anafilactic* la proteină străină, posibil mai ales la persoanele sensibilizate în urma unor tratamente similare anterioare, dar și la primul contact. Prevenirea acestui accident cu risc letal este posibilă prin următoarele măsuri prealabile administrării:

– o anamneză riguroasă în vederea depistării contactelor anterioare cu ser heterolog;

– o anamneză privind manifestări alergice de orice fel;

– testarea toleranței la ser prin intradermoreacție cu 0,1 ml din diluția 1/1000 ser antirabic, pe fața anterioară a antebrațului, cu citire la 30 de minute;

– schema restrânsă, accelerată, de desensibilizare tip Bezredka – dacă testul de toleranță este negativ (lipsa reacției);

– schema lărgită de desensibilizare (vezi **figura nr. 40),** în măsură să inducă pentru o scurtă perioadă o stare de toleranță imunologică (mecanismul este schițat în **figura nr. 41).**

Boala serului este o reacție imunologică de tip întârziat, ce poate apărea, indiferent de toleranța sau de schema de desensibilizare folosită la administrare. Apare după 5–7 zile, rareori mai târziu, putând avea forma :

– locală (cea mai frecventă), sub forma unui placard eruptiv urticarian în zona locurilor de injecții s.c. (pentru desensibilizare) sau i.m. (a serului nativ);

– generală – exantem urticarian generalizat – deseori și cu alte manifestări conexe (edem, artralgii);

– sistemică – cu risc letal prin afectarea renală sau hepatică.

Această reacție nu poate fi prevenită, dar de multe ori poate fi atenuată prin antihistaminice administrate din primele zile după administrarea serului.

Test de toleranță

negativ	**pozitiv**
0,1 ml dil/1/100 s.c.	dil 1/1.000.000 câte 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,5
0,1 ml dil 1/10 s.c.	dil 1/100.000 câte 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,5 ml
0,1 ml ser nativ s.c.	dil 1/10.000 câte 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,5 ml
0,5 ml ser nativ i.m.	dil 1/1.000 câte 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,5 ml
tot serul nativ i.m. (*)	dil 1/100 câte 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,5 ml
	dil 1/10 câte 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,5 ml
	ser nativ 0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,5 ml (**)
	I fiolă Romergan i.m.
	ser nativ 0,5 ml i.m.
	200 mg. Hemisuccinat de hidrocortizon i.v.
	tot serul nativ i.m.

(*) la intervale de 30 de min. după citirea reacției la diluția precedentă

(**) la fiecare 20 de min. după citirea reacției la injecția precedentă

Schema redusă Bezredka

Schema de desensibilizare lărgită.

Figura nr. 40 – Schema de desensibilizare pentru prevenirea reacției anafilactice la administrarea serului antirabic

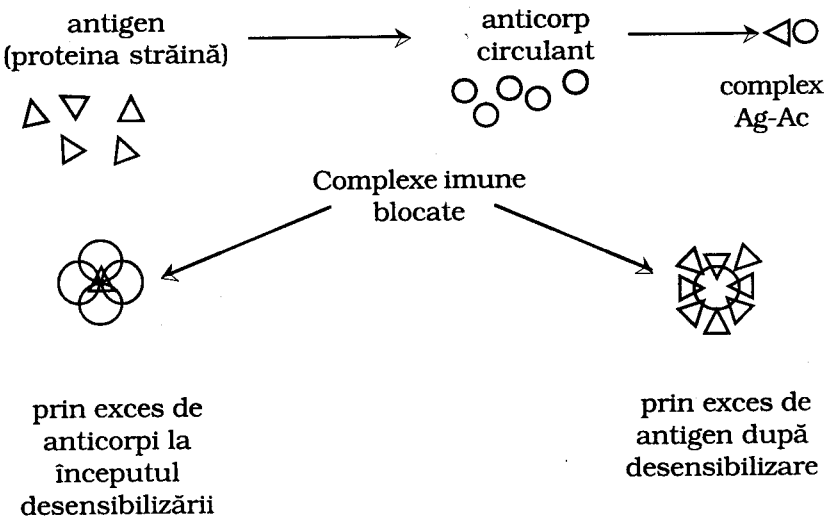


Figura nr. 41 – Mecanismul intim al desensibilizării

Dezavantajul major este durata scurtă de protecție conferită de serul heterolog, de maxim 14–16 zile, dar și mai scurtă după desensibilizare, din cauza blocării în complexe imune care accelerează clearance-ul lor din circulație.

Gammaglobulinele specifice hiperimune antirabice sunt produse de apariție mai recentă (în anii '80), obținute prin recoltare de ser de la persoane hiperimunizate postavaccinal – deci posedând anticorpi specifici în titru mare. Prezintă două avantaje mari:

– toleranță perfectă, nu necesită desensibilizare, risc de proteină străină sau de boala serului;

– durată în circulație în jur de o lună sau mai mult.

Dezavantajele țin de disponibilitatea redusă și prețul mare de cost.

Conduita terapeutică este diferențiată în funcție de cei doi parametri principali (caracterele clinice ale porții de intrare și caracteristicile animalului mușcător în momentul accidentului), la care se pot adăuga în plus, în aprecierea oportunității tratamentului, conjunctura în care s-a produs accidentul.

1. Pentru o mai bună înțelegere a faptelor se va căuta, prin anamneză, răspuns la întrebarea *dacă animalul a mușcat în condiții fiziologice sau patologice* (după cum s-a precizat, un câine este natural agresiv și poate mușca în legitimă apărare dacă este provocat, dacă este în afara arealului cunoscut lui, dacă persoana este intrusă în arealul său, dacă se hrănea în acel moment sau dacă se afla în stare de agitație de reproducere). În mod similar și pisica sau alte animale domestice pot răni în legitimă apărare. *Dacă accidentul s-a produs în afara acestor circumstanțe, se va lua în considerare un comportament patologic, deci riscul de infecție prin mușcătură este real.*

2. Dacă animalul prezenta semne evidente de boală în momentul mușcăturii, alta decât rabia, *se va încerca – în măsura posibilului, obținerea unui aviz veterinar (prin consult sau expertiză a encefalului).* Aici intră multe cazuri de mușcături la persoane care încearcă să acorde primul ajutor unor animale accidentate, otrăvite etc. și de obicei muribunde.

3. Dacă animalul mușcător poate fi ținut sub observație atentă timp de 10–14 zile, este preferabil să se amâne profilaxia până la epuizarea timpului de observare (cazul animalelor peridomestice cunoscute sau captive). Nu se va aștepta epuizarea termenului dacă între timp au apărut elemente de suspiciune (semne clinice de boală, de dispariție sau moarte – chiar fără legătură cu rabia). Pentru ca aprecierea comportamentului să nu fie subiectivă, aceasta se completează cu obținerea a două verdicte de specialitate, prin consult veterinar imediat și la sfârșitul intervalului.

4. În toate situațiile în care, prin aprecierea riscurilor de infecție, se decide începerea profilaxiei antirabice, se vor respecta indicațiile

date de Ministerul Sănătății în conformitate cu recomandările OMS (adaptate gradului de risc în funcție de plagă și de situația animalului mușcător) schematizate în **figura nr. 42.**

Conform acestor variabile, se crează mai multe categorii de risc:

A. Animalul mușcător se plasează în categoriile:

I – „risc minor" = animal aparent sănătos, provocat, în posibilitate de observație 10–14 zile.

II – „risc mediu" = animal bolnav (deci suspect), dispărut sau mort după accident

III – „ risc major" = animal sălbatic liber, rabic confirmat

Categoriile de risc ale plăgii sunt:

I – „risc minor" = plagă deja existentă, linsă, superficială și nesângerândă, situată la distanță mare de cap

II – „risc mediu" = plagă profundă, anfractuoasă multiple în zone foarte bogat inervate (degete, palmă, organe genitale)

III – „risc major" = plagă situată la cap sau gât, indiferent de mărime sau profunzime.

	Categorii de risc după situația animalului mușcător		
	risc minor	**risc mediu**	**risc major**
Plagă cu risc minor	observație sau ser și observație	vaccinare	ser plus vaccinare lărgită
Plagă cu risc mediu	vaccinare sau ser plus observație	ser plus vaccinare lărgită	ser plus vaccinare lărgită
Plagă cu risc major	ser plus vaccinare lărgită	ser plus vaccinare lărgită	ser plus vaccinare lărgită

NB. Se poate observa ușor că orice situație de risc major este tratată maximal, ca și, în caseta centrală, cumularea celor două situații de risc mediu.

Figura nr. 42 – Schema orientativă a indicațiilor de profilaxie antirabică

Eșecuri ale profilaxiei au fost semnalate în literatură. Explicațiile țin de următorii factori posibili:

– plaga nu a fost deloc sau a fost insuficient tratată după accident;

–profilaxia a început cu prea mare întârziere (după prezentări întârziate la medic);

– imunogenitate mai slabă a vaccinului (cazul celor pe țesut nervos, comparativ cu vaccinul pe celule diploide umane);

– schemă de profilaxie incorectă (risc subevaluat), prea scurtă sau monoterapie recomandată, în loc de asocierea ser plus vaccin;

– incubație prea scurtă comparativ cu timpul de apariție a anticorpilor. În aceste situații există date experimentale care demonstrează că intervalul de instalare a imunității este cu atât mai scurt, cu cât impactul antigenic la vaccinare este mai mare. De aceea, pentru creșterea impactului antigenic se recurge la:

– asocierea de adjuvanți în formula vaccinului, care să sporească afluxul celular inflamator;

– administrare subcutană și nu i.m. (remanență mai mare în țesuturi);

– administrarea concomitent în mai multe locuri ale corpului (s-a ajuns și la 5–10 locuri diferite de inoculare la aceeași ședință).

Capitolul 40

CIUMA (Pesta)

Este una dintre bolile care, de-a lungul istoriei, au provocat pandemii cu zeci și sute de milioane de morți.

Încă de la începuturile erei creștine au existat trei mari epidemii:

– primă a survenit în sec. al VI – „pesta lui Justinian", cuprinzând tot bazinul mediteraneean, și care a omorât în timp de 50 de ani peste 100 de milioane de oameni.

– a doua a survenit în plin Ev Mediu și este cunoscută sub numele de „pesta neagră", din cauza hemoragiilor și faciesului cianotic al bolnavilor muribunzi. Aceasta s-a stins extrem de încet – după 500 de ani – și a omorât peste un sfert din populația Europei.

– cea de a treia a început în 1891 în regiunea Yunnan în China, extinzându-se cu mare rapiditate și în zone până atunci „virgine" (America, Australia, Africa de Sud, Madagascar etc.), în principal grație noilor mijloace de călătorii la distanțe mari (vapoarele cu aburi).

Nici țara noastră nu a fost scutită de această boală, istoricii consemnând-o ca atare în anii 1770 („ciuma de la Iași") și 1813 („ciuma lui Caragea"). Se pare că după 1830 nu s-a mai înregistrat nici un caz în țara noastră.

Boala continuă să existe pe glob, deocamdată „îngrădită" în câteva zone endemice, dar cu potențial de extindere.

40.1. Definiție

Este o boală acută infecțioasă și contagioasă produsă *de Yersinia pestis*, transmisă la om de la rozătoare (șobolan mai ales), direct sau prin vectori (pureci), și caracterizată printr-o evoluție autolimitantă de mare severitate cu forme clinice diferite și mortalitate ridicată. Boala poate îmbrăca forma inițială bubonică sau forma pulmonară, ambele putând evolua septicemic letal.

Imunitatea după boală este relativă și temporară, de tip celular.

40.2. Etiologie

Yersinia pestis este un bacil Gram negativ aerob, cu dimensiuni între 1–5 microni, imobil, cu colorație bipolară și pleomorf, din familia Brucellaceae, genul Yersinia. A fost descoperit în 1894 de către Yersin și Kitasato.

Se cunosc trei biotipuri *(Y. pestis orientalis, Y. pestis medievalis* și *Y. pestis antiqua)* și cel puțin 16 ribotipuri diferite, notate de la A la P.

Secretă o endotoxină responsabilă de evoluția letală.

Virulența este foarte mult sporită de prezența capsulei, care-i conferă și rezistență la fagocitoză. Aceasta explică efectele letale, cu leziuni hemoragice și necrotice viscerale.

Rezistența germenului în mediu este mică la razele solare, dar la adăpost de lumină, în crotele puricilor, în cadavrele șobolanilor și oamenilor decedați și îngropați, rezistă mai multe luni.

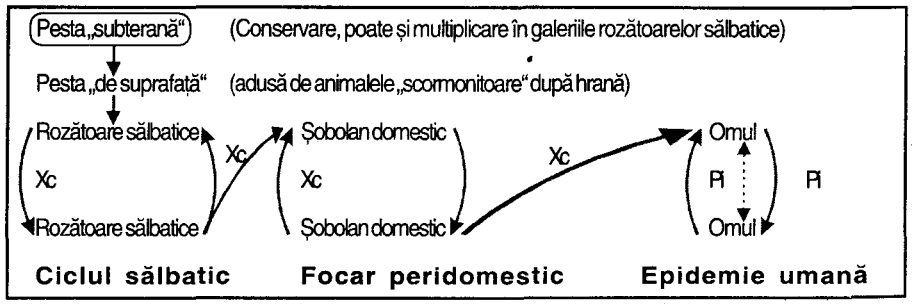
Dezinfectantele îl distrug rapid. Este sensibil la acțiunea mai multor antibiotice (tetracicline, Cotrimoxazol, Cloramfenicol, Streptomicină, Ampicilină, Kanamicină și Gentamicină), rezistând în schimb la penicilină și colimicină.

40.3. Epidemiologie

Conform cercetătorilor care s-au ocupat de această boală, ciclul epidemiologic al pestei este complex și abia în curs de a fi cunoscut (schema din **fig. nr. 43).**

Rezervorul principal de infecție este la nivelul rozătoarelor sălbatice care se contaminează prin „scormonirea și descoperirea solului după hrană, *Yersinia* fiind capabilă – după cum s-a precizat, să supraviețuiască îndelungat și chiar să se multiplice subteran în galeriile rozătoarelor.

Calea de transmitere: infecția este întreținută la rozătoare prin intermediul puricelui denumit *Xenopsilla cheopsis,* prin care rezervorul se poate extinde și la alte animale (câini, pisici, cămile, iepuri etc.). Se cunosc peste 200 de specii animale care pot găzdui bacilii pestoși.



Legendă: Xc = *Xenopsilla cheopsis*
Pi = *Pullex iritans*
<-----> = contaminare pulmonară

Figura nr. 43 – Schema modalităților de transmitere a ciumei

Bacilii pestoși se multiplică în tubul digestiv al purecelui până la blocarea acestuia, cu regurgitare în momentul înțepăturii sau prin vomă, dar și prin excrete. Ei pot supraviețui de la 3–4 la 14 zile. Bacilii pot persista în crote mai multe luni.

Omul se poate infecta și el în urma înțepăturii unui purice infectat și va dezvolta forma bubonică a ciumei – cea mai frecventă dar și cea mai puțin gravă. De aici ciclul se poate întreține interuman **fie prin intermediul purecelui uman** (*Pullex iritans),* **fie aerogen** – de la bolnavii în stadii avansate de boală, septicemice, cu bronhopenumonie hematogenă, care elimină bacilii prin tuse, vomică etc. (Picăturile lui Pflugge).

Tabelul nr. 52 – Numărul cazurilor (și deceselor) și repartiția geografică a pestei umane în perioada 1978–1994

Zona geografică	Nr. cazuri	Nr. decese	%
AFRICA	10.574	1371	
Africa de Sud	19	1	5,2
Angola	27	4	14,8
Botswana	173	12	6,9
Kenya	442	20	4,5
Libya	8	0	
Madagascar	1.438	321	22,3
Malawi	9	0	
Mozambic	12	0	
Uganda	876	51	5,8
Tanzania	4.930	417	8,4
Zair	2.243	514	22,9
Zimbabwe	397	31	7,8
AMERICA	3.043	191	
Bolivia	267	29	10,8
Brazilia	711	9	1,2
Ecuador	83	3	3,6
Statele Unite (coasta de Vest)	254	37	14,5
Peru	1.728	113	6,5
ASIA	6.415	352	
China	260	82	31,5
India	876	54	6,1
Kazahstan (declarate după 1989)	10	4	40
Mongolia	52	19	36,5
Myanmar	1.404	22	1,5
Vietnam	3.813	171	4,48
TOTAL	**20.032**	**1.914**	**9,5**

Boala este încă prezentă pe glob în multe regiuni cu endemicitate declarată **(Tabelul nr. 52)**, fără însă a fi însă în măsură să determine izbucniri epidemice – în ciuda creşterii spectaculoase a numărului de cazuri din ultimii ani **(fig. nr. 44)**.

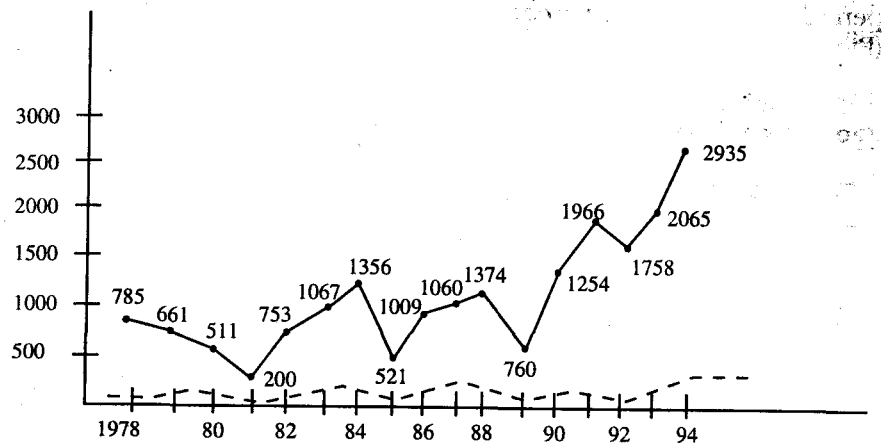


Figura nr. 44 – Evoluţia anuală între 1978 şi 1994 a numărului de cazuri şi de decese prin pestă

Contagiozitatea bolnavului este foarte mare pe cale aerogenă (atât prin picăturile lui Pflugge – prin contact direct – dar şi prin puroiul din leziunile deschise ganglionare („buboane" abcedate).

Receptivitatea este generală, cu atât mai mult cu cât imunitatea la supravieţuitori este temporară şi relativă, de tip celular.

40.4. Tabloul clinic

Boala evoluează autolimitant.

Incubaţia este scurtă – între 1 şi 6 zile, ceva mai scurtă după infecţia aerogenă şi până la 8 zile în forma parenterală.

Invazia este scurtă – de circa 2 zile, debutul fiind intens febril (până la 40 de grade) cu frisoane şi stare de rău general, curbatură, cefalee, prostraţie şi delir sau – dimpotrivă, agitaţie şi angoasă. De aici se diferenţiază cele două forme clinice:

– **în forma bubonică** (ganglionară) se formează adenoflegmoane tributare locului de înţepătură (axilar, inghinal, laterocervical, submandibular etc.), foarte dureroase şi însoţite de edem inflamator

local intens, poarta de intrare putând fi decelabilă ca o mică pustulă sau ulceraţie. Buboanele se pot ulcera şi evacua spontan sau pot să se resoarbă cu fibrozare finală. De cele mai multe ori, de la aceste buboane evoluţia este către septicemie cu diseminare hematogenă, în tabloul căreia se descriu:

– exantem hemoragic purpuric sau echimotic;
– sindrom hemoragipar prin CID;
– stare toxemică extremă cu şoc endotoxinic.

În astfel de cazuri decesul este rapid, în 24–48 de ore după generalizarea infecţiei, în principal sub acţiunea endotoxinei bacteriene.

– **forma pulmonară** poate fi primară (cu infecţie aerogenă) sau secundară – consecinţă a septicemiei. Gravitatea evoluţiei este şi mai mare şi rapid letală (cu fenomene de bronhopneumonie intens dispneizantă şi hemoragică, însoţită de dureri toracice şi prin toxemia extremă cu şoc şi CID). Letalitatea, chiar în condiţiile unui tratament intensiv şi rapid, nu scade sub 50%.

Alte forme clinice

Există şi forme uşoare (pestis minor), cu stare generală relativ puţin afectată („dusă pe picioare"), manifestată mai ales prin adenopatii nesupurative şi chiar forme inaparente şi infecţii persistente de portaj asimptomatic.

Au mai fost descrise şi o formă amigdaliană, o formă digestivă, o formă hemoragică şi – cea mai gravă, o forma fulminantă, septicemică.

40.5. Diagnostic

Cazurile sporadice sunt greu de diagnosticat clinic, chiar beneficiind de relaţia epidemiologică cu rozătoarele sălbatice, existând multe alte boli severe transmisibile de la acestea şi cu tablou clinic asemănător (tularemia, melioidoza, leptospiroza, infecţia cu virusul Hantaaan, ş.a.). Se va recurge neîntârziat la diagnosticul de laborator:

Hematologic nu există date sugestive. Tabloul inflamator este intens (leucocitoză intensă cu neutrofilie, VSH foarte acceelerată etc.).

Biologic – toate homeostaziile şi bilanţurile funcţionale sunt alterate.

Bacteriologic: de primă urgenţă se vor executa *frotiuri colorate Gram* – şi dacă este posibil, în *imunofluorescenţă*.

Culturile se fac pe medii uzuale lichide (bulion) şi solide din aspiratul prin puncţie ganglionară, din spută sau puroiul leizunilor deschise şi din sânge. Creşterea este lentă, în 2–4 zile şi de multe ori negativă – fapt ce a dus la recomandarea inoculării materialelor biologice la cobai sau şoareci.

Aceste proceduri comportă un grad deosebit de risc de contagiune şi necesită condiţii cu totul speciale de protecţie, proprii doar unor laboratoare de referinţă.

Serologic – prin cercetarea anticorpilor – se pozitivează după două săptămâni de la debut, cu creşterea în continuare a titrurilor. În ordinea valorii diagnostice se pot executa *reacţia de hemaglutinare pasivă, reacţia de fixare a complememtului, reacţia de aglutinare şi testul de protecţie a şoarecelui.*

40.6. Tratamentul

Bolnavul trebuie izolat neîntârziat în spital.

Tratamentul etiotrop este o urgenţă absolută – ştiind că dacă se pierd primele 12–24 de ore de la debutul formelor pulmonare apare riscul ineficienţei terapeutice.

Preparatul de elecţie este **Streptomicina** în doze de 2 g/zi în 4 prize la 6 ore timp de 10–14 zile. Poate determina o reacţie de tip Herzheymer prin toxemie masivă postliză bacteriană şi nu este agreată de unii autori. Ca alternative (sau în asociere) se mai pot folosi:

Tetraciclina – 4 g în primele 24 de ore şi în zilele următoare 30–50 mg/kg corp pentru 14 zile. Aceasta poate fi înlocuită cu Doxiciclină. Cei mai mulţi autori recomandă **asocierea de la început Streptomicină – Tetraciclină.**

Cloramfenicol – 6 g în prima zi apoi câte 3 g/zi – 14 zile.

Cotrimoxazol – 2 tb la 8 ore – foarte activ în cazuri de ciumă pulmonară şi septicemică.

Tratamentul patogenic – ca şi în alte forme toxemice, se poate recurge la corticoterapie antiinflamatoare, chiar în doze mai mari în condiţii de şoc, CID sau cu toxemie mare. Reechilibrarea biologică necesită măsuri de terapie intensivă, suportivă şi monitorizarea funcţiilor respiratorii, circulatorii, excretorii etc.

40.7. Profilaxia

Măsurile trebuie să vizeze toate verigile lanţului de transmitere a bolii:

ştiind că măsuri de restrângere a rezervorului natural, sălbatic, de infecţie nu sunt posibile, se va recurge la măsuri de combatere a transmiterii bolii:

– raticide, distrugerea coloniilor de şobolani, asanarea locurilor de acces al acestora prin diverse proceduri combinate şi de durată;

– folosirea insecticidelor remanente (DDT, Hexaclorciclohexan, Dieldrin etc.).

Măsuri de protecţie a masei receptive prin vaccinare. Există mai multe formule de vaccinuri pestoase:

– vaccinul pestos cu bacili omorâţi prin formol – cu două inoculări la interval de o lună – conferă o protecţie scurtă de doar câteva luni şi de aceea trebuie întreţinută prin rapeluri la 6 luni;

– vaccinul cu bacili vii atenuaţi – după o singură doză conferă o protecţie de un an; este indicat persoanelor expuse la risc profesional de infecţie, ca şi celor ce se deplasează în regiuni endemice.

Reacţiile postvaccinale sunt frecvente.

Eficienţa este foarte bună contra formei bubonice în special, dar nu poate împiedica forma pulmonară, pe care doar o atenuează.

Măsuri în focar:

– izolarea promptă a cazului de boală;

– *declararea imediată telefonică – naţională şi internaţională (OMS);*

– dezinfecţie şi dezinsecţie terminală;

– protecţie prin dotări speciale a personalului de îngrijire şi auxiliar din focar;

– protecţia contacţilor imediaţi prin chimioprofilaxie (Tetraciclină sau Streptomicină sau Cotrimoxazol timp de 7 zile), dar şi a celor mai depărtaţi – prin vaccinare;

– incinerarea cadavrelor;

– anchetă epidemiologică riguroasă;

– *luarea unor măsuri speciale de îngrădire a zonei (de carantină),* cu interzicerea deplasărilor persoanelor din zonă fără o supraveghere clinică în izolare timp de 7 zile, ca şi supravegherea clinică 7 zile a celor plecaţi din zonă înainte de a se integra în alte teritorii etc.

Capitolul 42

BOALA GHEARELOR DE PISICĂ
(Limforeticuloza benignă de inoculare)

41.1. Definiție

Este o boală infecțioasă produsă de *Rochalimaea henselae*, inoculată în urma unor leziuni cutanate prin zgâriere sau mușcare – nu neapărat de către pisică, și manifestată prin adenită regională satelită porții de intrare, cu febră și evoluție benignă.

Denumirea actuală acceptată unanim este de **Bartonella henselae.**

Boala a fost recunoscută doar din 1950 de către Debre și Mollaret, iar agentul patogen a fost identificat în 1983 de către Wear.

Germenul pare să determine și alte tipuri de îmbolnăviri umane (angiomatoză cutanată bacilară, pelioză bacilară, septicemie, infecții hepatice și osoase, îndeosebi pe teren imun deprimat).

41.2. Etiologie

Rochalimaea (Bartonella) henselae este un foarte mic bacil Gram negativ pleiomorf, prezent în ganglionii limfatici afectați, dar poate fi izolat și din sângele pisicilor care au produs infecția și care fac bacteriemie cronică fără semne de boală clinică manifestă. Din puroiul ganglionar aspirat, germenul poate fi evidențiat prin PCR sau – mai rar – prin colorare cu coloratia Warthin – Starry.

Bartonella henselae este o proteobacterie înrudită atât cu *Rickettsiile*, cu *B. quintana*, dar și cu *Brucellele.*

Mai mulți autori au reușit izolarea din ganglionii afectați a unui alt agent patogen *Afipea felis, din aceeași familie cu B. henselae,* pacienții dezvoltând și anticorpi specifici pentru aceasta, ceea ce conduce la ideea că „**boala zgârieturii de pisică poate fi un sindrom plurietiologic și nu o infecție unică**".

41.3. Epidemiologie

Boala are răspândire universală, având caracter sporadic.

În regiunile temperate pare a avea caracter sezonier de toamnă-iarnă (august-ianuarie), predominând la tineri sub 20 de ani. Au fost descrise focare familiale, în care cazurile apar la intervale de mai multe săptămâni între ele.

Rezervorul de infecție este pisica cu infecție cronică asimptomatică, deși au mai fost incriminate și alte specii animale (câini, maimuțe ș.a.).

Calea de transmitere este prin mușcătură, zgâriere sau lingerea unei plăgi preexistente, de către animalul în cauză (cel mai frecvent pisoii mici).

Receptivitatea nu este bine cunoscută. Predominanța la tineri poate ridica ipoteza unei imunizări latente a populației până la vârsta adultă.

41.4. Tabloul clinic

După o incubație de circa 1–2 săptămâni (extreme descrise între 2 zile și 8 săptămâni), boala debutează prin apariția *„afectului primar"*, sub forma unei leziuni cutanate *la locul de inoculare* (în peste 90% din cazuri *sub forma unei papule roșii*, pruriginoase, care în 1–3 zile devine veziculă și apoi pustulă). După câteva zile aceasta se rupe, dezvoltând o crustă care se va elimina în câteva zile fără urmă.

După afectul primar – uneori la interval de mai multe zile, se constată *tumefierea ganglionilor sateliți* porții de intrare. *Aceștia sunt sensibili, cu periadenită* și, de obicei, fără treneu de limfangită de la efectul primar la adenita în cauză. Nu există și alte grupe ganglionare afectate. Tumefacția poate fi impresionantă (cât un ou de găină sau de rață) și în 40% dintre cazuri supurează – putându-se aspira câțiva ml de puroi gălbui cremos și fără germeni la examenul direct.

Manifestările generale de boală sunt de obicei prezente, dar pot lipsi sau sunt atenuate (febră nu foarte mare, uneori cu frisoane, cefalee, mialgii, inapetență, grețuri și senzație de vomă, chiar și dureri abdominale, astenie). Mai rar s-au mai găsit odinofagie, scădere ponderală, exantem eritematos, conjunctivită catarală și chiar tumefacție parotidiană – care au sugerat descrierea ca forme clinice deosebite.

Evoluția este lentă și benignă. Dacă manifestările generale se remit în 2–3 săptămâni, adenita poate persista luni de zile (de obicei 3–4, dar uneori mai mult – chiar și 18). Toate cazurile se vindecă, deși au fost descrise unele complicații posibile (meningite sau meningoencefalite, pneumonii, purpură).

Infecțiile pe teren imundeprimat – în special în cazul bolnavilor HIV/SIDA, evoluează septicemic, cu manifestări hepatitice și mai ales meningoencefalitice, deosebit de greu de diferențiat de alte encefalopatii posibile la acești pacienți.

41.5. Diagnosticul pozitiv

Se susține pe datele clinice și anamnestice (prezența afectului primar, adenita impresionantă cu puroi abacterian și relația istorică cu zgârierea sau mușcătura de pisică).

Laboratorul – poate confirma prin evidențierea prin *PCR* sau prin frotiuri colorate cu *col. Warthin-Starry* a *B. Henselae* în puroiul din ganglioni.

Culturile sunt posibile dar dificile, pe medii speciale (medii tip BACTEC, sistem bifazic Septichek-Roche, ș.a.) și cu incubație lungă de peste 4 săptămâni.

Cel mai des se recurge la *intradermoreacția Reilly sau Hanger-Rose* (pentru care se folosește un antigen preparat din puroiul ganglionar încălzit prelungit la 60 de grade (20 de ore) și diluat în ser fiziologic).

Serodiagnosticul evidențiază anticorpi specifici la bolnav, prin teste sofisticate de tip ELISA și imunofluorescență, iar în cazuri speciale de diagnostic la pacienți HIV cu encefalopatii se mai poate încerca și testul Immuno-Blot sau reacția de radio-imunoprecipitare.

41.6. Diagnoticul diferențial

Acesta trebuie făcut cu toate cauzele de adenopatii izolate infecțioase (luetice, tuberculoase, septice banale, cărbunoase, toxoplasmozice, HIV etc.) și neinfecțioase (limfoame, leucoze limfatice cronice, paraneoplazice etc.).

41.7. Tratament

Deși nu există studii comparative, prin analogie cu alte boli determinate de *Rochalimaea (Bartonella)*, se recomandă tratament de elecție cu **Doxiciclină** 200 mg/zi sau cu **Eritromicină** 500–1000 mg de 4 ori/zi (inclusiv înruditele Tetraciclină, Minociclină,. Azytromicină, Claritromicină) sau **Cloramfenicol.** Au mai fost recomandate Rifampicina și aminoglicozidele – dar nu există date suficiente în acest sens.

Durata tratamentului este de 2–3 săptămâni, putând ajunge la mai multe luni în cazurile septicemice cu manifestări viscerale pe teren imun deprimat.

Capitolul 42

BRUCELOZA
(Febra ondulantă, Febra de Malta)

42.1 Definiție

Bruceloza este o antropozoonă cu caracter predominant profesional, produsă de germenii din genul Brucella, caracterizată printr-o evoluție variabilă, de la forme acute cu febră, sudorații, artralgii și mialgii difuze, anorexie și hepatosplenomegalie, până la forme subacute sau cronice cu tablou clinic extrem de proteiform; boala determină frecvent complicații de multe ori invalidante, și nu lasă imunitate, ceea ce permite existența recăderilor.

42.2. Istoric

Printre primii care amintesc boala în scrierile lor este Hippocrate care descrie o boală cu febră de lungă durată. Mai recent, au fost relatate foarte multe cazuri în timpul războiului ruso-turc din 1854, după care interesul cercetătorilor a condus la definirea clinică a bolii de către Sir David Bruce (1885), ca *o boală de lungă durată, caracterizată clinic prin febră, transpirații profuze, splenomegalie, recăderi frecvente, dureri reumatoide sau nevralgice, umflarea încheieturilor și orhită*", pentru ca în 1887 să și izoleze agentul patogen din splina unor soldați decedați cu „febra de Malta", denumindu-l *Micrococcus melitensis.*

În 1897, danezul Bang a identificat *Bacillus abortus* – din produsele patologice ale avorturilor vacilor, iar în același an Wright a pus la punct seroreacția de aglutinare de diagnostic al bolii la om.

Abia în 1905 a fost descifrată epidemiologia bolii, prin descoperirea modului de transmisie de la capre (Zammit).

Primele cazuri la animale descrise la noi datează din 1920 (Fălcoianu), apărute după importul unor vaci bolnave, la om – din 1932, diagnosticate de Turcu și Moraru, iar ultimele au fost semnalate în 1975 – de atunci boala considerându-se eradicată atât la animale, cât și la om.

42.3. Etiologie

Genul Brucella cuprinde 6 specii de cocobacili foarte mici – între 0,5 și 1,5 microni, imobili și nesporulați, Gram negativi, aerobi, speciile diferind între ele prin sensibilitatea la bacteriofagi și prin reacțiile oxidante:

– *Brucella melitensis* – cu 3 biotipuri, transmisă de la capre, mai rar de la oi și excepțional de la antilope sau vite africane;

– *Brucella abortus* – cu 9 biotipuri de la vite – și mai rar cai și șacali;

– *Brucella suis* – cu 4 biotipuri, transmisă de la porci, prezentă și la lupi și vulpi;

– *Brucela ovis* – un singur biotip, transmisă de la oi;

– *Brucella cannis* – un singur biotip – transmisă de la câini;

– *Brucella neotomae* – cu rezervor la rozătoarele de stepă.

Rezistența în natură este mare; cel mai bine persistă la infectații cronici (intracelular) și în produsele biologice de la animalele bolnave (placentă și lochii, lapte, urină). Pe sol rezistă peste 10 săptămâni și mai mult în lichidele drenate de la crescătorii (2 ani). În alimente – în mod variabil: în laptele nefiert – o lună, iar în brânza de capră, la frigider, chiar 6 luni. În schimb, *brucellele* sunt sensibile la căldură (fierbere uzuală sau pasteurizare), la radiații ionizante și la dezinfectante uzuale.

Patogenitatea pentru om este variabilă. Cea mai patogenă este *B. melitensis*, care produce în special forme acute de boală, cu letalitate în jurul a 2–5%. *B. abortus* determină infecții subclinice, subacute și cronice, iar *B. suis* dă infecții restrânse la personalul de îngrijire, în general ușoare. Celelalte specii dau infecții rare prin contact direct (în laboratoare, la veterinari și crescători de animale).

Se cultivă pe medii speciale aerobe (Castaneda), pentru *B. abortus* și *ovis* fiind necesare condiții particulare (în atmosferă de 5–10% CO_2). În scop diagnostic, izolarea de la bolnav se mai poate face prin inocularea prelevatelor de sânge (sau alte produse biologice) la cobai sau pe ou embrionat de 5–10 zile.

Se pare că nu au o antigenitate strict specifică, existând fracțiuni antigenice comune cu alte bacterii *(Francisella tularensis,* unele *Salmonelle, V. cholerae, Yersinia entorocolitica),* ceea ce explică multe reacții serologice încrucișate.

42.2. Patogenie

Trăsătura caracteristică a acestei infecții este *parazitismul intracelular* al germenului.

Infecția se dezvoltă treptat, pe măsura cuprinderii de noi arii și desfășurării unor procese de apărare de tip inflamator.

1. – Încă de la poarta de intrare (cutanată, digestivă, mai rar respiratorie), germenii sunt *internalizați* în leucocite – ***unde rezistă fagocitozei*** prin elaborarea unor componente ce *blochează lanțul energetic necesar proceselor litice* (mieloperoxidază-hidrogen-peroxid).

2. – De aici *penetrează și proliferează intens în celulele endoteliale* aparținând sistemului monocitar (fost reticulo-histiocitar) din splină, ficat, ganglioni limfatici, măduvă hematopoietică etc. Existența predominant intracelulară a germenului explică tendința evolutivă prelungită – cronică și cu recăderi, ca și necesitatea unor tratamente de lungă durată și cu asocieri de antibiotice.

3. – Treptat apar *manifestări ale reacției inflamatorii de apărare* sub forma unor aglomerări celulare mononucleare, epitelioide și gigante, cu formare de ***granuloame*** (în infecția cu *B. abortus)* sau cu evoluție spre ***necroză de cazeificare sau chiar de tip supurativ*** osoase sau articulare (în infecția *B. melitensis).*

4. Cu cât infecția se prelungește, apar afectări difuze viscerale, dintre care mai frecvent sunt afectate oasele și articulațiile (mai ales spondilite), testicolele și epididimul, dar și endocardul, plămânii și rinichii, ficatul și sistemul nervos central.

5. – În infecțiile cronice se ajunge la o stare de ***sensibilizare*** *de tip celular* la antigenele bruceloase, asemănătoare celei la tuberculină – responsabilă aparent de unele manifestări de tip febril ondulant, algic etc. acuzate de unii bolnavi.

6. – Deși nedovedit, rolul endotoxinei este aceptat de cei mai mulți autori în explicarea unor reacții generale toxice severe – mergând până în șoc, reversibile la corticoterapie.

42.5. Epidemiologie

Bruceloza este răspândită practic în toată lumea, fiind semnalată până în prezent în aproape 100 de țări, dintre care, în ultimul timp, în multe se consideră eradicată (inclusiv în țara noastră). Este o boală încă de mare actualitate în unele țări (Italia, Franța, dar mai ales Grecia și Spania, dar și state americane – Mexic, Peru ș.a.), după datele OMS fiind raportate anual circa 500.000 de cazuri noi în lume. Cele mai multe dintre acestea afectează persoanele în contact profesional direct cu animalele (îngrijitori, veterinari, personal din abatoare) sau din laboratoare. Cazurile la distanță și în focare familiale mai există – rare, printre persoanele ce consumă lapte crud (nefiert sau nepasteurizat) sau brânzeturi din lapte nefiert.

Rezervorul de infecție este animal – după cum s-a precizat. Omul bolnav nu se poate constitui sursă decât în condiții excepționale (prin transfuzii de sânge infectat). În statisticile OMS nu figurează cazuri de transmitere interumană.

La animale produce mai ales avorturi, densitatea de germeni fiind maximă în sânge și produsele sarcinii, uter și lapte (se consideră că acest fapt este consecința conținutului bogat în carbohidrat de erithritol al acestora).

Calea de transmitere este cel mai frecvent cutanată (2/3) și mai rar digestivă (prin ingestie de lapte) sau respiratorie, cele mai multe

cazuri apărând prin contact direct cu animalele bolnave sau produse ale acestora – de aici și caracterul profesional al îmbolnăvirilor.

Receptivitatea este generală, dar mai mică la copii

Există unele deosebiri între epidemiologia diferitelor specii de *brucelle* **(tabelul nr. 53)**

Tabelul nr. 53 – Diferențe clinico-epidemiologice în bruceloză *(B. Melitensis/ B. abortus)*

	B. abortus	*B. melitensis*
Rezervor principal	Bovine	Capre
Transmitere	profesională	Consum de brânzeturi/lapte nepasteurizat
Vârsta	adulți 20–45 ani	toate (25% sunt copii)
Sexul	masculin>95%	ambele 50%
Localizare	mai largă	Țările arabe, latin – americane și mediteraneene (Peru, Mexic, Argentina, Spania, Italia, Grecia)
Patogenitate	Redusă	mare
Ponderea formelor clinice		
inaparentă/manifestă	8/1	</1
forme cronice	nu	1–5%
forme ușoare	majoritatea	rare
forme severe	nu	majoritatea
recăderi	nu	frecvente
mortalitate	<0,1%	1%
Izbucniri epidemice	rare	frecvente prin consum de lapte
Cazuri familiale	rare	ocazional

42.6. Tabloul clinic

Se spune că în bruceloză orice organ poate fi afectat, ceea ce explică existența unui polimorfism clinic mare. S-a mai spus că bruceloza este „boala cu 100 de fețe". La originea acestui aspect clinic stau mai multe elemente:

- diferențele de patogenitate dintre speciile de brucelle;
- parazitismul intracelular care conduce la evoluțiile ondulatorii;
- dispersia hematogenă, visceralizarea infecției;
- formele de inflamație celulară granulomatoasă.

Unii autori propun împărțirea formelor clinice în acute, subacute (ondulante) și cronice, diferențele clinice dintre ele fiind reproduse în **tabelul nr. 54.**

Tabelul nr. 54 – Diferențele clinice dintre formele de bruceloză (după E. Gortuzzo și Carlos Cellillo)

Manifestarea clinică	Forma acută	F. subacută	F. cronică
Durata evoluției	8 săptămâni	„52 săptămâni	"52 săptămâni
Bacteriemie	de obicei	abs.	abs.
Vârsta	adulți tineri, copii	adulți tineri adulți	"40 ani
febră înaltă	95%	50–70%	absentă
hepatomegalia	66%	50%	ocazional
splenomegalia	50–70%	„40%	rar
afectare hematologică	ocazional	frecventă	rar
dezordini neuropsihice	abs.	ocazional	frecvent (depresie, neuroastenie)
afectare oculară	abs.	rar	frecvent
uveită		1–2%	5–10%

Bruceloza acută – se întâlnește mai ales la tineri; în forma sa tipică evoluează pe model ciclic, cu o incubație între 1–3 săptămâni și debut progresiv cu febră (cel mai des neregulară, mai mare vesperală, peste 39 de grade, dar putând îmbrăca mai rar și în alte tipuri – modelul celebru de febră „ondulantă" este mai frecvent în bruceloza dată de *B. melitensis*, nefiind întâlnită la noi decât în 3% dintre cazurile studiate). Febra se însoțește de stare de rău, astenie, sudori profunde, cefalee, artralgii și mialgii difuze – dar mai ales toraco-lombare. Se adaugă anorexie, scădere ponderală și constipație. Au fost descrise și manifestări neuropsihică acute (apatie sau anxietate, somnolentă, chiar delir și halucinații). Au fost descrise tulburări de ciclu până la amenoree și rar – avort.

Obiectiv se găsesc poliadenopatie, hepatomegalie și, mai ales, splenomegalie; uneori apar exanteme nespecifice de tip urticarian sau maculo-papulos.

Laboratorul arată o anemie moderată și leucopenie cu neutropenie (de cauză posibil endotoxinică).

Evoluția este în general scurtă, între 3–4 săptămâni și 1–2 luni.

Forma subacută sau ondulantă este forma clasică, obișbuită în era preantibiotică, când peste 90% dintre cazuri se vindecau spontan în primul an (majoritatea în 6 luni). Astăzi apar doar în cazuri de tratament incomplet sau parțial (tratament fără diagnostic precizat). Tabloul clinic este proteiform, cei mai mulți pacienți

intând în categoria *febrelor prelungite de cauză neprecizată.* Pe lângă manifestările prezente în faza acută – dar mult mai blânde, apar frecvent manifestări oculare și orhiepididimite la tineri. Evoluția este sub 1 an.

Forma cronică este acceptată la cei cu boală persistentă peste 1 an, mai ales la persoane în vâstă de peste 40 de ani (este excepțională la copii și tineri). Deși bolnavii „simt" senzația de febră, aceasta nu poate fi totdeauna obiectivată. Artralgiile și alte forme de dureri reumatice se completează cu stări depresive și astenice mai ales vesperale, când apar și sudorații, ceea ce face să semene mult cu „sindromul oboselii cronice" (Chronic Fatigue Syndrome – CFS). Se găsesc uneori leziuni oculare (episclerite, uveite).

Poate exista și o formă localizată, afebrilă, de tip spondilită bruceloasă.

Trebuie deosebită de stările de sensibilizare la antigenul brucelos – întâlnite la veterinarii care manipulează produse infectate sau vaccinul antibrucelos (cu tulpina de *B. abortus* 19).

42.7. Complicații

Hepatita cronică granulomatoasă este mai frecventă în infecțiile cu *B. abortus* și *B. suis;* evoluează cu teste de citoliză discret modificate – mai mult afectând titrul fosfatazelor alcaline. Histologic, predomină tipul de inflamație granulomatoasă. Au fost descrise și cazuri de atrofie subacută hepatică la pacienți decedați cu bruceloză (Aria Stela 1951) sau cu evoluție comatoasă. Rareori poate evolua către ciroză.

Artritele subacute și cronice sunt semnalate cu frecvență diferită, în funcție de criteriile de diagnostic ale diverșilor autori. Patogenic, sunt fie bacteriene (cu izolarea germenului din lichidul sinovial), fie, mai ales, reactive.

Printre cele mai frecvente localizări figurează *sacro-ileita* – de obicei unilaterală (între 33 și 49% dintre cazurile netratate cu antibiotice), manifestată prin dureri nocturne și semnul Lasegue pozitiv. *Articulațiile membrelor* sunt afectate între 40 și 45% dintre cazuri, în special la tineri; de obicei monoartrite, pot fi multiple (în 25% dintre cazuri), interesând *genunchii, gleznele, coatele* și pumnii.

Spondilita apare mai rar (3–15%) cu prinderea a două sau mai multe vertebre, cel mai des lombare, cu aspect caracteristic radiologic (reparații precoce, cu densificări osoase și osteofite în cioc de papagal – ceea ce le deosebește de leziunile TBC). Circa 10–20 dintre aceste cazuri au concomitent și abcese paravertebrale vizibile la tomografia computerizată.

S-au mai descris și *tendinite, bursite, fibrozite,* fără interesare articulară, mai ales la adulții peste 35 de ani.

Afectări hematologice: pe lângă anemia și leucopenia semnalate în formele acute, se întâlnesc și pancitopenie (prin granuloame medulare), trombocitopenie cu manifestări hemoragice și limfopenie – direct proporțională cu severitatea bolii.

Afectările neurologice sunt semnalate în 3–5% dintre cazuri. La copii, în formele acute au fost semnalate câteva cazuri de meningoencefalite sau chiar meningomieloencefalită cu aspect de pleicitoză de tip limfocitar, hiperprotenorahie și uneori cu izolarea brucelelor din LCR. A mai fost semnalat sindromul Guillain-Barré. În formele cronice s-a semnalat, amnezie și chiar suicid.

Afectările oculare constau în uveite, nevrite optice, edem papilar și chiar leziuni corneene; în patogenia lor este acuzată participarea complexelor imune circulante.

Orhiepididimitele sunt frecvente (1-%), dar reversibile prin tratament.

Endocardita bruceloasă afectează mai ales valva aortică – favorizată de existența unor leziuni cicatriciale preexistente; pentru mulți autori reprezintă cauza principală de deces la acești bolnavi.

Afectarea renală constă în leziuni similare tuberculozei renale sau nefritei din purpura Henoch-Schönlein.

Sarcina nu pare afectată în proporție mai mare decât în alte boli – cel puțin în cazul infecției cu *B. abortus;* în zonele endemice există totuși un număr mare de avorturi spontane la femei asimptomatice, dar cu serologie pozitivă pentru bruceloză (peste 1/60). Se acceptă că riscul compromiterii sarcinii există în prezent doar pentru cazurile de boală netratată în timp util.

42.8. Diagnostic

Dată fiind raritatea actuală a bolii – pe de o parte, și polimorfismul clinic, aș spune chiar lipsa de specificitate a manifestărilor clinice în formele cronice și subacute – pe de altă parte, diagnosticul brucelozei se sprijină în ultimă instanță pe diagnosticul de laborator.

Diagnosticul pozitiv se sprijină – în zonele endemice, pe datele epidemiologice, clinice și de laborator:

– epidemiologic – pe contactul cu animalele bolnave, cel mai des profesional, în cazul unor izbucniri epidemice – pe consumul în comun al laptelui nefiert sau al brânzei de capră;

– clinic – pe simptomatologia sugestivă în formele acute de boală; în formele subacute sau cronice, diagnosticul se sprijină mai mult pe diagnosticul diferențial cu alte boli febrile prelungite;

– laboratorul furnizează două feluri de argumente:

– nespecifice (modificările hematologice – anemie, leucopenie cu neutropenie, mai rar și trombocitopenie;

– specifice prin:

• izolarea germenului din sânge, mai rar lichid sinovial, urină sau LCR (hemoculturi pe mediul Castaneda urmărite 21 de zile, de cele mai multe ori în atmosferă de CO_2 – 5–10% și culturi pe același mediu – pozitive în 5—70% dintre cazuri, chiar în forme asimptomatice de infecție, sau însămânțări de cobai – urmăriți 2 luni și sacrificați pentru diagnosticul histopatologic și bacteriologice, sau pe ou embrionat). Cele mai bune rezultate se obțin prin meduloculturi (din creasta iliacă), cu pozitivitate în peste 90% dintre cazuri (necesită incubare până la 45 de zile uneori);

• serodiagnostic – punând în evidență anticorpiii specifici în serul pacientului. Se pot face:

Reacția de aglutinare Wright-Huddleson cu antigen specific – se pozitivează din a doua săptămână de evoluție. Trebuie efectuată în dinamică, știind că este semnificativă creșterea de 4 ori a titrului între cele două recoltări sau depășirea titrului de 1/100; în ultimul timp se recurge la *precizarea tipului de imunoglobulină specifică* în cauză, prin repetarea reacției după tratarea serului cu **2-mercaptoetanol** (care precipită și scoate din sistem imunoglobulinele M). Menținerea titrului inițial după acest tratament exprimă suport de IgG – deci infecție cronică sau stare de imunitate câștigată de mult, în timp ce scăderea semnificativă a titrului cu peste 50% sugerează suport IgM – deci infecție actuală.

Varianta Huddleson se efectuează pe lamă, ca test rapid de orientare, fără risc de rezultate fals negative. Nu se pretează la titrare.

Reacția Coombs de aglutinare indirectă evidențiază anticorpii globali – fără diferențierea IgG/IgM.

Reacția de fixare a complementului este semnificativă la titlu $^{3}1/8$ și se pozitivează precoce, cu persistență doar cât timp există antigene specifice în organism (după vindecare se negativează).

Indicele ospono-citofagic propus de Wright are valoare istorică; constă în determinarea fagocitării brucelelor *in vitro* de polinuclearele neutrofile ale pacientului. Un indice mai mare de 50% indică imunitate.

Testele de precipitare prin dublă difuziune în gel sau prin imunoelectroforeză sunt considerate utile prin sensibilitatea ridicată.

Testul de aglutinare pe lamă cu antigen acid și roz-Bengal pare cea mai mult folosită în cercetarea epidemiologică de teren, având o mare sensibilitate.

Testele moderne de tip RIA și ELISA sunt foarte sensibile, permit diferențierea suportului de IG, dar nu sunt accesibile oricăror laboratoare clinice și au un preț de cost ridicat.

Testul de imunofluorescență.

Imunodermoreacția la brucelină (eventual melitină) evidențiază starea de sensibilizare de tip celular, similară idr la tuberculină. Este pozitivă la foștii bolnavi, dar poate fi negativă în formele actuale de infecție.

Cele mai mari probleme de diagnostic le ridică foștii bolnavi care, de multe ori, se consideră infectați în continuare, fie printr-o componentă de nevroză secundară – mai ales în situația suprapunerii altor infecții sau intoxicații cronice – cazul alcoolismului cronic, fie pentru avantajele materiale ale încadrării de boală profesională. În aceste situații se impune precizarea statusului imun (reacții specifice pozitive pe suport de IgG sau chiar negative, dar cu idr pozitiv, sugerează vindecarea). Eventualitatea unor recăderi la bolnavii cunoscuți obligă cercetarea suportului de Ig, prin tehnica tratării serului cu 2-mercaptoetanol. Un titru minim de 1/80 după 4–6 luni de la boala acută sugerează o infecție persistentă.

Testele pozitive trebuie reverificate și – mai ales – completate prin alte reacții specifice, din cauza riscului unor rezultate fals pozitive prin anticorpii cross-reacting cu alte bacterii (amintite mai devreme).

42.8.1. Diagnosticul diferențial

Se impune cu toarte multe afecțiuni cu sindrom febril prelungit sau boli febrile acute cu hepatosplenomegalie și poliadenopatii, în special când există manifestări articulare (mai ales cu boli de colagen, boli autoimune, infecții cronice de focar, și chiar boli hematologice cronice sau paraneoplazii) și – nu în ultimă instanță cu stări funcționale sau simulate.

42.9. Tratamentul

Pe primul plan se situează tratamentul etiologic, care trebuie făcut cât mai devreme. Antibioticele respective trebuie să îndeplinească două cerințe:

– o activitate foarte bună *in vitro* asupra germenului;

– un titru adecvat intracelular.

Pe primul plan se situează **tetraciclinele** (având un CMI „1,25 mg/ml și un CMB similar și o bună concentrare intracelulară). În prezent se recurge la **Doxiciclină** în doze de 200 mg/zi sau chiar **Tetracilcină** ca atare (Oxitetraciclină), 2 g/zi timp de 4 săptămâni. Riscul de recăderi este peste 10%.

Conform recomandărilor OMS, la aceasta **se va asocia Rifampicina** în doze de 600–900 mg/zi pentru o durată de 6 săptămâni, scăzând riscul de recăderi sub 10%; unii autori preferă chiar monoterapia cu Rifampicină (deși *in vitro*, brucela poate dezvolta rezistență la Rifampicină după a șaptea zi de terapie). Curele mai scurte riscă să ducă la recăderi.

Trimetoprimul ca atare în asociere cu **Rifampicina** sau **Cotrimoxazolul** (trimetroprim-sulfametoxazol) în doze uzuale – cu Rifampicină are indicație la copiii sub 7 ani și la gravide (la care tetraciclinele sunt contraindicate).

Au mai fost recomandate **asocierile de Tetraciclină cu Streptomicină** sau cu oricare alt aminoglicozid (Gentamicină, Netilmicină, Spectinomicină sau Amikacină). Durata minim necesară a aminoglicozidului este de două săptămâni, curele mai lungi *neaducând ameliorarea procentelor de reușită.*

Curele mai lungi sunt uneori necesare în cazurile de spondilită. Există unele raportări de succese terapeutice cu doze mai mici de Oxitetraciclină pe durată lungă (125 mg/zi timp de 3–4 luni), eventual în continuarea unei cure inițiale de 4 săptămâni cu doze normale în asociere cu un al doilea drog.

Endocardita cu brucele obligă la asocierea terapiei chirurgicale sub tratament antibiotic. Mai nou sunt încercate tratamente noi: **Tienamicină, chinolone** și **cefalosporine din generația a III-a** Cefotaximă, Moxalactam) – dar nu există studii comparative și nici urmărirea de durată a pacienților după tratament.

Cele mai noi încercări terapeutice recurg la preparate de aminoglicozide condiționate în forme incorporabile intracelular (lipozomi multilamelari).

Cazurile de bruceloză cronică beneficiază și de asocierea terapiei imune. Rezultate promițătoare sunt publicate în cazul asocierii **Lavamizolului** asociat cu antibiotice (se pare prin stimularea activării limfocitelor T și macrofagelor). A mai fost folosită și **Cumarina** (stimulator al actității macrofagelor). Se asociază terapii de fortificare (calciu, anabolizante de sinteză, vitamine).

42.10 Profilaxia

Precizăm că la noi boala se consideră eradicată, neexistând din 1975 nici un caz nou de boală la om sau animale. Cu toate acestea, măsurile profilactice constau în:

– un control riguros al rezervorului animal (depistarea și sacrificarea animalelor bolnave și imunizarea celor sănătoase prin vaccinare cu tulpina *B. abortus* 19);

– măsuri riguroase de protecția muncii la personalul la risc;

– consumul lactatelor doar pasteurizate sau fierte.

Capitolul **43**

SINDROMUL DE IMUNODEFICIENȚĂ DOBÂNDITĂ (S.I.D.A.)

Dacă primele informații despre această boală se situează în timp pe la începutul anilor '80, odată cu cercetările colectivelor de la Paris (sub conducerea Prof. Luc Montagnier) și din SUA (condus de Robert Gallo), făcute publice în anii 1983-1984, studierea ulterioară a unor seruri păstrate la freezing de la anumiți bolnavi decedați fără diagnostic a permis diagnosticarea retroactivă a infecției încă din 1950. În urma unui studiu matematic de probabilitate statistică privind dinamica procesului epidemic, s-a putut conchide că primele cazuri ar fi apărut cu 150-160 de ani anterior în Africa Centrală, cu extindere ulterioară în restul lumii (la început în zonele rurale, apoi și urbane). Descoperirea primelor cazuri în afara Africii este doar consecința evoluției deosebite a capacității de diagnostic în momentul amintit în țările cu dezvoltare socio-economică foarte mare.

SIDA este expresia clinică și biologică a unei perioade avansate în evoluție a infecției cu virusul HIV.

43.1. DEFINIȚIE

Infecția cu virusurile imunodeficienței umane HIV (1 și 2) este specific umană și foarte contagioasă, caracterizată printr-o evoluție stadială, îndelungată, cu manifestări clinice inițiale de boală acută benignă, urmate de o lungă perioadă de sănătate aparentă și în final de reexprimarea clinică de gravitate progresivă cu sfârșit letal. Infecția produce degradarea specifică, lent progresivă, a mecanismelor de apărare la infecții, ceea ce explică ușurința cu care, sub un anumit prag de deficit imun, pacientul contractează diverse infecții oportuniste, poate dezvolta diverse tumori sau poate suferi afectări ale sistemului nervos central, care antrenează sfârșitul letal.

43.2. ETIOLOGIE

Virusul

Virusul HIV 1 a fost descoperit aproape concomitent de către Luc Montagnier (1983), care l-a denumit LAV (Limphadenopathy Associated Virus) și de către Robert Gallo (1984), care i-a dat numele de HTLV-3 (Human T Limphotropic Virus – 3).

Actuala denumire H.I.V. („Virusul imunodeficienței umane") datează din 1986, în urma deciziei unui comitet internațional de nomenclatură – rezolvând prin consens atât problema priorității cercetărilor, cât și deruta creată prin circulația paralelă a celor două denumiri.

HIV 2 a fost descoperit mult mai recent la pacienți proveniți de pe coasta occidentală a Africii și se deosebește de HIV 1 și antigenic și printr-o evoluție mai lentă a bolii.

HIV este un virus ARN din familia retrovirusurilor (denumire dată tuturor virusurilor purtătoare de „revers-transcriptază"). Mai există în patologia umană și alte retrovirusuri dintre care, încă din 1980, deci anterior descoperirii HIV, erau cunoscute HTLV-1 și HTLV-2, implicate în etiologia unor boli mai rare (HTLV-1 este cauzator al unor limfoame și leucemii ale celulelor T și al paraparezei spastice a adultului răspândită în Japonia și în alte țări orientale, iar HTLV 2 provoacă leucemia „cu celule păroase").

Retrovirusurile formează trei mari familii:

– oncovirusuri (HTLV-1 și HTLV-2, HTLV-5);

– lentivirusuri (HIV 1 și HIV 2), ale căror caracteristici sunt figurate în **tabelul nr. 55**;

– spumavirusuri – cu circulație la animale.

Virusurile HIV au mai multe subtipuri diferențiate în baza secvențelor genei *env*.

Astfel, HIV 1 formează:

– grupul Major cu 8 subtipuri notate de la A la H;

– grupul O (outgroup) cu 3 subtipuri O.1, O.2 și O.3 – caracteristice bolnavilor dintr-o arie centrală africană (Camerun și alte țări).

HIV 2 are mai multe subtipuri filogenetice, notate de la A la E.

Tabelul nr. 55 – Caracterele generale ale lentivirusurilor

Aspect molecular:	genom mare (depășind 9 kb) prezența genelor clasice și accesorii-reglorii polimorfism prin variabilitatea în reg. *env* glicozilare înaltă a proteinelor de suprafață nucleocapsidă de formă conică
Aspect biologic:	nu sunt oncogene se dezvoltă pe gazdă strict specifică citopatogene pentru majoritatea limfocitelor infectate noncitopatogene pentru macrofagele infectate acumularea moleculelor neintegrate de DNA viral în celulele infectate posibilitatea persistenței latente în unele celule infectate
Aspectul clinic:	perioadă lungă de incubație aparentă induc supresie imună afectează sistemul hematopoietic afectează SNC induc o sumă de dereglări de tip autoimun

HIV este relativ puțin rezistent în mediu; este distrus la căldură la 60 de grade în 30 de minute, ca și la acțiunea celor mai mulți dezinfectanți în uz (detergenți, apă oxigenată, alcool, clorhexidină etc.).

Structura: virusul HIV posedă *o nucleocapsidă* în formă conică și de structură proteică (ce diferențiază antigenic proteinele P.17 la exterior și P.24 mai profundă), ce închide în interior două lanțuri de *ARN viral*, nucleoproteinele p7 și p9 – implicate în reglarea expresiei genelor – și mai multe enzime – proteaza, integraza și *reverstranscriptaza;* nucleocapsida este învelită la exterior de *o anvelopă* de natură lipidică, la suprafața căreia străbat 72 de formații aciculare formate din două glicoproteine – Gp.41 și Gp. 120 – legate între ele necovalent și esențiale penetrării virusului în celulele gazdă (vezi **fig. nr. 45).**

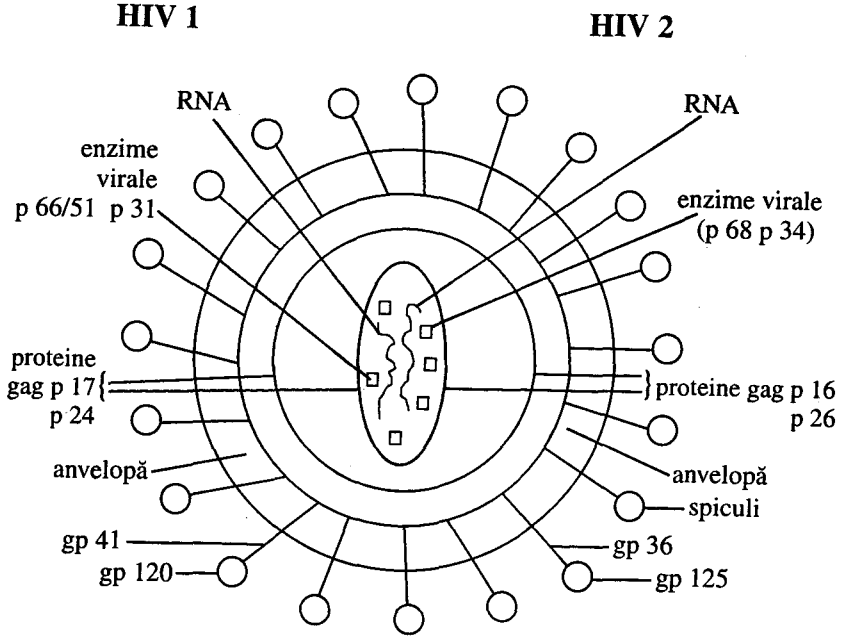
ARN viral este constituit din trei gene comune tuturor retrovirusurilor (denumite „clasice" – și anume **gag pol și env)** și mai multe gene specifice, proprii (**tat** și **rev, vif, nef, vpr** și, doar la HIV 2, **vpx**). Este remarcabilă variabilitatea genomului HIV, atât pe parcursul infecției la același bolnav, cât și de la un pacient la altul. Cea mai variabilă dintre genele clasice este gena *env*, care codează glicoproteinele anvelopei (Gp. 110, Gp. 120 și Gp. 160), iar dintre genele specifice – gena *nef („negative factor).*

Această variabilitate pare a explica în bună măsură atât persistența infecției intracelulare, cât și eludarea răspunsului imun al organismului sau rezistența medicamentoasă.

În urma acțiunii intracelulare a reverstranscriptazei, va lua naștere un DNA viral care posedă la capete două secvențe genetice denumite „Long Terminal Repeat" (LTR), care i-ar permite să se

insereze în ADN-ul celulei gazdă. Această integrare în genomul celulei ar explica atât replicarea virală, cât și perpetuarea infecției la celulele fiice ale gazdei – iar până de curând se considera că ar conferi și o apacitate de a persista latent și inactiv ca un viroid – ipoteză abandonată după cercetări ulterioare.

Figura nr. 45 – Schema structurii virusurilor HIV.1 și HIV.2



43.3. PATOGENIE

În infecția HIV au loc o sumă de procese biologice congruente, ce pot fi încadrate în trei aspecte esențiale:

1 – replicarea virală în celulele gazdei;

2 – repercursiunile infecției extensive celulare asupra sistemului de apărare imună;

3 – consecințele prăbușirii capacității de apărare imună.

43.3.1. Replicarea virală. Celulele țintă susceptibile infecției HIV

Toate celulele umane ce posedă antigenul de histocompatibilitate CD.4 sunt susceptibile infecției, atât *in vivo*, cât și *in vitro* – rolul central avându-l însă limfocitele T – helper. Alături de acestea au fost identificate și alte celule neposesoare de receptori CD.4 (vezi **tabelul nr. 56).**

Tabelul nr. 56 – Celulele susceptibile infecției HIV

Celule ale sistemului imun:	limfocite T, limfocite B și celule NK
	epiteliul timic
	megacariocite, promielocite și celula STEM în măduvă
	macrofage și celulele dendritice din ganglionii limfatici
	fibroblaști pulmonari
Celule nervoase	cel. endoteliale ale capilarelor SNC
	astrocite, microglii cu rol de macrofage, oligodendrocite
	cel. plexurilor coroide
	cel. neuroblastomatoase
Celule digestive	celule enterocromafine
	celule carcinomatoase intestinale
Celule hepatice	celule Kupffer și celulele epiteliilor sinusoide
	celule carcinomatoase hepatice
Alte celule	celule miocardice
	celule tubulare renale
	celule epiteliale cervicale uterine
	celule retiniene
	celule osteosarcomatoase
	celulele membranei sinoviale
	celulele carcinomului adrenal
	celulele prostatice
	trofoblaștii placentei
	fibroblaști
	celule Langerhans din piele

Ciclul replicativ începe imediat după pătrunderea virusului în organism și parcurge mai multe etape:

– etapa inițială, de penetrare intracelulară este realizată prin interacțiunea complexă dintre glicoproteinele anvelopei virale și receptorul CD.4, alături de alți coreceptori aflați la suprafața membranei celulare:

- gp. 41 intră în membrana celulei gazdă cu fuziunea celor două membrane;
- virusul pierde anvelopa și nucleocapsida penetrează celula;
- nucleocapsida se dezintegrează eliberând RNA retroviral;
- ARN viral este transcris într-un DNA complementar sub acțiunea reverstranscriptazei;
- acest DNA proviral se integrează în genomul celulei gazdă;

– sinteza noilor virioni este dirijată de DNA celulei infectate:

– prin intermediul unui RNA mesager eliberat în citoplasmă, inițiază sinteza proteinelor virale;

– proteinele virale se asamblează cu RNA din genomul viral, formând nucleocapside fiice;

– ieșirea din celulă a noilor virioni se face prin înmugurire, astfel completându-se structura și cu un înveliș lipidic;

– noii virioni sunt gata de a infecta alte celule.

Dinamica virală și celulară

Folosind un model matematic de analiză a încărcării virale, s-a putut preciza că *durata supraviețuirii unei celule producătoare infectate – și deci a unui ciclu replicativ, este de 2,2 zile* (T 1/2 = 1,6 zile). Este, astfel, evident că turn-overul celular este foarte rapid iar scăderea acestei rate nu este consecința infecției. Aceasta sugerează că *prăbușirea numărului de celule CD.4, caracteristică în evoluția pacienților infectați este doar consecința replicării virale și distrucțiilor celulare și nu se datorează scăderii ratei de multiplicare celulară.* Concluzia este optimistă, presupunând păstrarea, chiar în stadii avansate ale bolii, a capacității de recuperare a fondului celular prin multiplicarea celulelor sănătoase restante, dacă se reușește stoparea terapeutică a replicării virale.

Tot prin modele matematice s-a ajuns și la alte concluzii:

1. – **numărul noilor virioni apăruți depășește 10 miliarde zilnic.** Circa 30–50% din virionii existenți la un moment dat provin din celulele infectate în ziua prcedentă;

2 – durata medie a unui ciclu replicativ al HIV *in vivo* este de 1,2 zile, (din care persistența în plasmă este de 0,3 zile (6–8 ore), iar durata intracelulară de 0,9 zile);

3 – timpul necesar formării unei noi generații virale este pentru HIV de 2,6 zile – cu ceva mai mult decât supraviețuirea unei celule;

4 – nivelul plasmatic de RNA viral este foarte mare în cursul fazei de primoinfecție clinic manifestă (minim 30.000 și maxim 175.000.000 copii virale/ml, cu o medie de 23.000.000/ml) și scade semnificativ în următoarele 2 luni (cu 1–3 log) pentru a se păstra apoi la un nivel detectabil, dar în permanență *superior titrului infectant minim* (60.000). În stadiile II și III (clasificarea CDC), numărul mediu al copiilor virale este în jurul a 80.000/ml, pentru ca să crească la 2.450.000/ml în stadiul IV.C.1. cu scădere preterminală.

5 – rata de multimplicare nu este aceeași la toți pacienții. În funcție de rata de multiplicare și, implicit, de durata evoluției infecției, pacienții sunt de trei categorii:

– pacienți non-progresivi – cu o rată de multiplicare la valori minime, care reușesc să controleze replicarea virală fără intervenția citotoxică a limfocitelor supresoare CD.8;

– pacienții asimptomatici pe termen lung (ALT), cu o rată medie de multiplicare, ce reușesc să compenseze procesul imun prin intervenția celulelor CD.8;

– pacienții rapid-progresivi, cu o rată foarte mare de multiplicare ce nu poate fi compensată.

6 – devine, astfel, posibil ca la aceeași persoană să existe la un moment dat **milioane de variante virale** distincte genetic, cunoscute ca „quasi-specii". Majoritatea persoanelor infectate produc o populație HIV polimorfă. Variantele HIV identificate sunt de 4 categorii:

– variante antigenice;

– variante care induc sau nu formare de sincitii (SI și NSI);

– variante neurotrope sau nonneurotrope;

– variante sensibile sau rezistente la medicații.

Un pacient infectat prezintă zilnic între 10 și 100 de mii de mutante ale RNA viral (quasispecii) apărute spontan (și nu sub presiunea terapiei antiretrovirale). În absența terapiei, acestea nu se perpetuează prin cicluri replicative succesive, decât dacă nivelul lor de creștere este cel puțin egal cu cel al populației virale sensibile, astfel încât **quasispeciile cu replicare lentă sunt progresiv eliminate.**

7 – în condiții de tratament antiretroviral tardiv, apare riscul de selecție a mutantelor rezistente apărute deja înainte de inițierea terapiei, încât *în doar două săptămâni totalitatea populației virale existente va fi rezistentă.*

Ca atare, **cu cât se va începe mai devreme terapia antiretrovirală și, deci, se va reuși mai devreme supresia virală medicamentoasă, cu atât va scădea mai repede riscul dezvoltării variantelor rezistente.**

43.3.2. Repercusiunile infecției asupra sistemului de apărare imună

Este bine cunoscut faptul că organismul uman este foarte bine dotat cu un sistem de apărare la infecții, complex și bine echilibrat, în care se recunosc:

– **o primă linie de apărare,** constituită din structurile anatomice de înveliș și funcțiile lor (denumite sugestiv și „bariere naturale"):

– **pielea** – pe lângă învelișul complet asigurat de integritatea ei, mai este dotată cu capacitatea de reînnoire și eliminare perpetuă a stratului superficial cornos, infectat, cu un pH constant alcalin, cu o secreție seboreică cu acțiune protectoare, cu o floră bacteriană saprofită – competitivă față de eventuala floră patogenă;

– **mucoasele** – ca și pielea, au funcție de înveliș, având în plus și alte mecanisme locale de apărare:

– funcție motorie de evacuare a particulelor străine (mișcarea cililor vibratili la mucoasa respiratorie, peristaltismul și mișcările antiperistaltice la mucoasa digestivă);

– existența mucusului (rol de întreținere a troficității, de izolare a receptorilor celulari, protecție fizică și chimică etc.);

– zestrea de celule imunologic competente (macrofage, limfocite) din submucoasă, cu rol de „sentinelă" și mobilizare imediată în procesele de apărare locală. Tot aici intră și prezența unor polipeptide și proteine cu rol de apărare (lisozim. Ig A secretor, interferoni);

– existența unei flore bacteriene saprofite cu rol competitiv – ca și în cazul pielii, importantă mai ales în cazul mucoasei digestive;

– pH acid cu rol bactericid din secreția gastrică – adevărat filtru la intrarea în tubul digestiv.

– **apărarea biologică nespecifică – humorală și celulară.** Aici sunt amintite:

– humorală = complementul, properdina, lisozimul, interferonul;

– celulară = fagocitoza – asigurată de macrofage (monocitele circulante, dar mai ales celulele „fixe" din toate țesuturile (histiocitele din țesutul conjunctiv, celule alveolare pulmonare, celule Langerhans din piele, celule Kupffer și celule sinusoidale splenice și hepatice, alte celule endoteliale, microglia etc.) dar și de „microfage" – adică de celulele polinucleare neutrofile circulante.

Dintre acestea, un rol esențial îl joacă macrofagele, acestea având rolul primordial în evidențierea fracțiunii antigenice specifice unui agent străin, dar și rol declanșator în procesele de apărare imună imediată („răspunsul de fază acută").

– **apărarea biologică specifică, celulară și humorală.** Acestea se bazează pe mecanismul de apare imună self – nonself, care se formează încă din perioada embrionară, odată cu diferențierea din celulele primordiale STEM a primei populații de limfocite (în jurul vârstei de 5–6 luni intrauterine) (vezi și **figura nr. 46).**

Aceste limfocite primare vor popula pentru un timp timusul, unde vor căpăta anumite competențe funcționale, după care se răspândesc în tot organismul populând majoritatea formațiilor limfoide viitoare (ganglioni, foliculi limfatici etc.). Ele vor fi **limfocitele T,** din care se vor diferenția ulterior linii celulare cu anumite funcțiuni bine precizate, corespondente cu anumite antigene membranare din clasa a doua de histocompatibilitate. Caracteristica principală a limfocitelor T – considerate global – este capacitatea de a primi de la macrofage informația antigenică (aparținând agentului patogen fagocitat și digerat de acestea) și de a reacționa adecvat în mai multe direcții (cum se va vedea în continuare).

O altă linie de limfocite ocolesc timusul și vor forma **limfocitele B** care – și ele, vor fi distribuite în tot organismul (cu precădere în ganglioni, splină, submucoase etc.). Ele pot primi informația

antigenică de la limfocitele T (prin linia de limfocite T.4) sau direct de la macrofage. Imediat ce sunt astfel „înzestrate", ele devin plasmocite secretorii de **imunoglobuline specifice** (de tip Ig M, Ig G sau Ig A), cu rol *în recunoașterea antigenelor agentului patogen intrus și „marcarea" acestuia, servind ca verigă de legătură între antigen și un mecanism litic* (complementul sau limfocitele citotoxice).

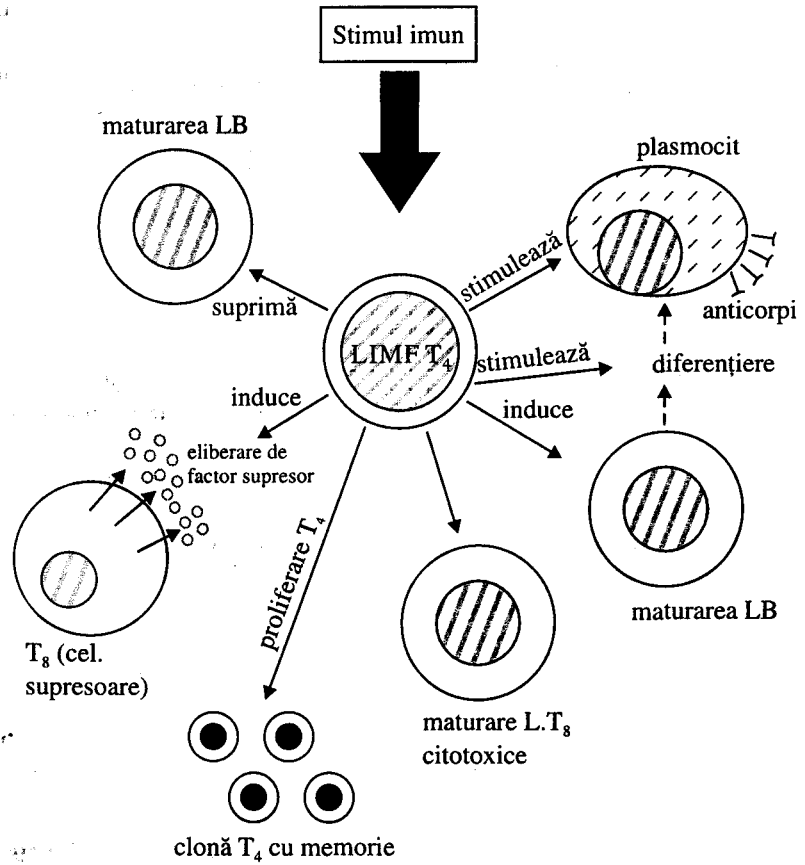


Fig. nr. 46 – Interrelațiile limfocitelor T în procesele de apărare imună

Limfocitele T „imunologic competente" (adică sensibilizate după primirea informației antigenice de la macrofage), după transformări morfologice și calitative, vor secreta și ele anumite polipeptide cu roluri diverse biologic, denumite principial **„limfokine"** (acestea au acțiuni diverse – promotoare și/sau mobilizatoare ale altor celule cu rol de apărare, activatoare a unor procese nespecifice, frenatoare-citotoxice etc.). Printre celulele cel mai bine diferențiate în procesele de apărare sunt cunoscute:

– celulele CD.4 (sau prescurtat T.4), cunoscute ca *celule Helper* – cu rol de mobilizare și antrenare a celulelor limfatice B;

– celulele CD.8 (T.8) cu rol invers, de frenare (*supresoare* sau chiar citotoxice);

– celulele NK (*Natural Killer)* cu funcție citolitică directă asupra agentului patogen străin;

– celulele K (*Killer)* citolitice doar în combinație cu anticorpii specifici (imunoglobulinele amintite), care recunosc agentul patogen intrus.

După toată desfășurarea de forțe declanșată de macrofagul ce a izolat structura antigenică intrusă, presupunând că organismul a ieșit învingător și infecția a fost jugulată, procesul se dezactivează **prin intervenția unor mecanisme de control** al procesului imun, doar parțial cunoscute:

- un autocontrol
  - prin epuizarea rapidă a factorilor de antrenare și mobilizare amintite, astfel că odată cu dispariția cauzei, aceștia nu se vor mai forma;
  - existența factorilor „pereche" cu acțiune opusă în sistem cibernetic (exemplul clasic al limfocitelor T.4/T.8), care adaptează acțiunea exact pe dimensiunea necesarului;
  - existența anticorpilor anti-idiotipici (pentru descoperirea cărora Jerne a primit premiul Nobel), cu acțiune împotriva autoanticorpilor, dar, cu siguranță, și în patologia imună curentă;
- un supracontrol neurohormonal
  - prin existența unor frenatori biologici de tipul alpha-globulinelor imun-regulatoare plasmatice (din care două sunt izolate și bine cunoscute);
  - prin hormonul timic, prin corticosteroizi, tiroxină, hormonii gonadici;
  - dar și prin axul neuroendocrin hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal de răspuns la stresurile de orice fel;
- un control genetic – a cărui deficiență duce la o gamă largă de sindroame clinice de imunodeficit congenital.

În urma stingerii proceselor de apărare, *informația antigenică nu dispare, ci va fi înmagazinată în memoria limfocitelor T și B* care au fost antrenate în proces, redevenite limfocite de dimensiuni mici „cu memorie" (și care asigură păstrarea de durată a imunității față de infecția respectivă).

Infecția HIV a celulelor implicate în procesul imun conduce la efecte dezastruoase **(tabelele nr. 57, 58 și 59).**

Tabelul nr. 57 – Efectele HIV asupra limfocitului T.4.

– directe	– distrucția finală a celulei infectate și reproducătoare prin efect citopatogen direct; – efect citopatogen indirect prin acumulare de DNA viral neintegrat sau prin inhibiția sintezei proteinelor celulare.
– indirecte:	– formare de sincitii (celula infectată fuzionează cu celule vecine neinfectate – mai frecvent *in vitro);* – citotoxicitate anticorp-dependență (celulele neinfectate fixează anticorpi citotoxici anti-gp.120 la nivelul receptorilor CD.4 devenind celule țintă); – mecanisme autoimune (anticorpii anti gp.120 și anti gp. 41 pot agresa anumite structuri de membrană limfocitară prin asemănarea structurală a acestora cu glicoproteinele virale – ducând la fenomene de autoagresiune; – anergie (celula infectată ar emite un semnal negativ); – prin superantigene (antigene virale sau bacteriene capabile să se lege pe aproape toate limfocitele T care posedă o regiune variabilă la nivelul receptorului pentru antigen; ele stimulează masiv și grăbesc depleția și anergia limfocitelor); – prin apoptoză („moarte programată" a celulei, declanșată chiar din momentul legării virusului de receptorul de membrană, fără a mai fi necesară penetrarea).

După cum se observă, infecția determină scăderea numărului limfocitelor T.4, ceea ce va deregla întreaga desfășurare a mecanismelor de apărare. **Când acest număr va scădea până sub un anumit nivel minim necesar vor apărea manifestări clinice proprii fazei de SIDA a infecției.** La aceasta se adaugă și efectele – mai puțin manifeste, ale afectării și a altor celule participante la mecanismele de apărare **(tabelul nr. 58).**

Tabelul nr. 58 – Efectele HIV asupra altor celule implicate în procesele de apărare imună

Macrofagele	– *se constituie „rezervoare" de virus* (poartă virusul fără să exprime multiplicare sau DNA integrat). De aici virusul poate infecta limfocite T.4 – gp. 120 a HIV este asemănătoare și cu receptorul HLA.DR de pe macrofage, astfel că anticorpii anti-gp. 120 se pot fixa pe acești receptori determinând **inhibarea capacității de recunoaștere a particulelor antigenice străine.**
Limfocitele B	– suferă o activare policlonală indirectă (prin acțiunea Interleukinei-6) ducând și la o descărcare excesivă de imunoglobuline policlonale și la risc de proliferare către limfom cu celule B.
Limfocitele T.8 (supresoare)	– numărul lor crește precoce (ca răspuns la virusurile oportuniste) ducând la inversarea, într-o fază inițială a raportului celulelor T.4/T.8 (caracteristic evoluției infecției HIV în perioada asimptomatică), și scade târziu în fazele terminale.
Celulele NK	– scade citotoxicitatea directă, „naturală" ca efect indirect al scăderii controlului asigurat de Interferonii alfa și gama și a I1.2. Scăderea va permite, pe lângă deprecierea apărării la infecții și expansiunile tumorale.

Consecința tuturor acestor perturbări în numărul și comportamentul celulelor afectate direct sau indirect de către virusul HIV este – cum s-a mai spus, o dereglare profundă a capacității de apărare la infecții. O parte dintre aceste dereglări figurează în **tabelul nr. 59** – recunoașterea lor oferind informații nu numai diagnostice dar și prognostice.

Tabelul nr. 59 – Modificările funcționale la nivelul sistemului imun în infecția HIV

Alterarea „cascadei citokinice" prin:
- scăderea secreției I1.2 de către limfocitele T;
- eliberarea în umori de receptori pentru I1.2;
- scăderea sensibilității la I1-2 a receptorilor specifici de pe limfocitele T infectate HIV;
- este potențată funcția inhibitorie a limfocitelor supresoare T.8;
- funcția limfocitelor citotoxice T.8 este scăzută sau chiar refractară.

Scăderea funcțiilor macrofagelor prin:
- scăderea chemotactismului;
- scăderea prelucrării antigenelor în macrofage;
- scade răspunsul la antigene și mitogene;
- scade I1-1 și apărarea față de patogenii intracelulari;
- sinteza unor monokine toxice pentru celula nervoasă;
- scade rolul de transport al gazelor în plămâni, al substanțelor nutritive prin epiteliul intestinal etc.

Scăderea până la zero a recunoașterii antigenice în răspunsul imun humoral prin:
- scăderea funcției „helper" a limfocitelor CD.4 infectate cu HIV
- mascarea receptorilor de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen, de către anticorpii anti-gp. 120 fixați prin asemănarea structurală.

Se compromite imunitatea umorală:
- apar anticorpi Ig.G nefuncționali în exces în infecțiile acute:
- în ciuda creșterii aparente a secreției de imunoglobuline limfocitele B nu răspund la stimularea specifică cu mitogene sau neo-antigene;
- scade nivelul de Ig.G.2 care răspunde de eliminarea bacteriilor încapsulate (pneumococ, haemophilus etc.).

Scăderea globală a răspunsului imun celular, cu consecințele:
- scade imunitatea antiinfecțioasă;
- scade imunitatea antitumorală;
- scade imunitatea antituberculoasă;

Inhibiția citotoxicității naturale:
- prin celulele Nk (perturbarea relațiilor de cooperare între celulele Nk receptorii celulei țintă) permițând expansiunea tumorilor;
- prin celulele T.8 citotoxice – mediate prin anticorpi, secundar deficitului de IF și I1.2.

43.3.3. Consecințele deficitului de apărare imună

Pe măsura scăderii numărului de celule și a instalării perturbărilor funcționale disimune, **crește corespunzător susceptibilitatea la diverse infecții „oportuniste" și la dezvoltarea cancerelor** – *cele mai multe făcând parte din tabloul clinic sugestiv sau definitor pentru SIDA.* Se va avea în vedere, în același timp, că infecția HIV este propagată de la început și la nivelul SNC, și la sistemul ganglionar limfatic, ceea ce mărește și mai mult complexitatea manifestărilor patologice, după cum se va vedea în capitolul manifestărilor clinice, și care au servit clasificării stadiale a evoluției bolii.

43.4. EPIDEMIOLOGIE

După cum s-a spus de la început, infecția HIV este o pandemie care afectează – cu diferențe mari de prevalență, practic toate țările lumii. Toate statisticile actuale înregistrează cazurile cumulativ, începând cu primul bolnav diagnosticat și până în prezent, astfel că aprecierea numărului real de cazuri într-o anume regiune și într-un moment dat are în vedere doi factori de corecție:

– scăderea numărului cazurilor decedate (doar cei în viață intrând în calculele de risc epidemiologic);

– în toate statisticile există o subevaluarea a numărului real de cazuri, fie prin insuficiența tehnicilor de diagnostic, fie prin disimularea conștientă a bolii de către bolnavul însuși, fie – cel mai grav – prin subraportarea cazurilor la nivel instituțional.

Numărul de cazuri este în continuă creștere. La sfârșitul anului 1996 prevalența mondială a infecției HIV raportată era de 22,6 milioane de pacienți infectați (cu 20% mai mult decât la finele anului 1995), din care 1,544 milioane cazuri raportate de SIDA. Cifra estimativă prin calcule matematice de probabilitate se situează, însă, în jurul a 6,7 milioane de cazuri de SIDA în toată lumea.

Repartiția geografică este figurată în **tabelul nr. 60.**

Tabelul nr. 60 – Repartiția cazurilor de infecție HIV și de SIDA la finele anului 1996

Continentul	Infecția HIV	SIDA raportată		SIDA estimată
	%	nr	%	%
Africa	62,9	553,291	36	75
America	11,2	749,800	49	15
Asia	23,4	53,974	3	6
Europa	2,4	179,339	12	4
Oceania	0,1	7,596	sub 1	sub 1
TOTAL	**22.600.00**	**1.544.067**		**6.700.000**

În funcție de gradul de propagare a infecției în populație, se diferențiază trei zone:

- Zona I (SUA, Europa de Vest și Australia), cu o *seroprevalență sub 1%* în populația generală. Aici predomină căile de transmitere homosexuală și parenterală la toxicomanii i.v., (peste 50% din totalul homosexualilor), raportul bărbați/femei infectate fiind de 10/1 iar transmiterea maternofetală este redusă (1,5% din totalul copiilor nou născuți).

- Zona II (Africa și bazinul Caraibelor). Aici seroprevalența în populația generală este *între 1 și 20%*, predominând calea de transmitere heterosexuală (raportul afectării sexelor 1/1) și parenterală, și cu o rată foarte mare de transmitere maternofetală (35% din totalul nou-născuților).
- Zona III (orientul Mijlociu, Asia, Europa de Est, bazinul Pacific), în care lipsesc datele necesare aprecierilor statistice. În Asia se apreciază că asistăm la un ritm dintre cele mai rapide de extindere a epidemiei.

Rezervorul de infecție este strict uman, prin pacienții în orice stadiu de evoluție a infecției (contagiozitatea începând după circa 3 săptămâni de la infecție și durează toată viața, cu perioade maxime și minime de risc) – **fig. nr. 49.** Contagiozitatea pare a fi mai mică pentru HIV 2 decât pentru HIV 1.

Căile de transmitere cunoscute sunt orizontale și verticale:

1. orizontal:

– **pe cale parenterală** prin:

– transfuzii de sânge sau derivate, cu excepția imunoglobulinelor i.m. și a albuminei umane. În ciuda unui triaj riguros al donatorilor, riscul este încă prezent prin posibilitatea ca donatorul să fi fost sângerat înaintea apariției în circulație a anticorpilor care permit diagnosticul de infecție (înaintea „seroconversiei");

– folosirea nesterilizată a instrumentelor tăietoare și înțepătoare contaminate (valabil mai ales la toxicomanii de uz i.v., dar și în cadru sanitar);

– **pe cale sexuală** – cea mai frecventă în lume, virusul fiind prezent în titru infectant în secrețiile vaginală și spermatică. **Orice formă de raport sexual neprotejat poate transmite infecția** (heterosexual, homosexual, oral, anal etc.).

2. vertical – **maternofetal**

– transplacentar (deci încă intrauterin, sub 5% dintre cazuri);

– perinatal (calea principală – incriminată în peste 90% dintre cazuri);

– postnatal cu ocazia suptului (fie datorită unor mici sângerări mamelonare, fie direct prin lapte, unde virusul se găsește în titru infectant), dar și prin îngrijiri neadecvate ulterioare.

Între aceste căi, cele mai importante – prin gradul mare de risc, se dovedesc:

– transfuziile cu sânge infectat sau cu subproduse ale acestuia;

– transmiterea perinatală;

– raporturile homosexuale și
– cele heterosexuale sângerânde (femei la ciclu, raporturi brutale, violuri etc.) sau în cazul transmiterii concomitente a mai multori boli veneriene – printr-un fenomen de potențare reciprocă;
– raporturile sexuale repetate cu același partener seropozitiv sau cu mulți parteneri (cazul prostituatelor care nu se protejează).
– raporturi sexuale cu bolnavi în stadii de viremie maximă **(fig. nr. 49).**

Riscul de infecție este mai mic (de aproape 10 ori) în cazurile de:
– accident de inoculare cu ace contaminate la personalul sanitar (riscul fiind sub 1%);
– raporturi heterosexuale întâmplătoare, nerepetate.

Riscul este considerat mai mare pentru o femeie care are un singur raport cu un partener seropozitiv decât invers (pentru un bărbat în aceeași situație), fără a se cunoaște explicația acestei diferențe de susceptibilitate (vezi **fig. nr. 47).**

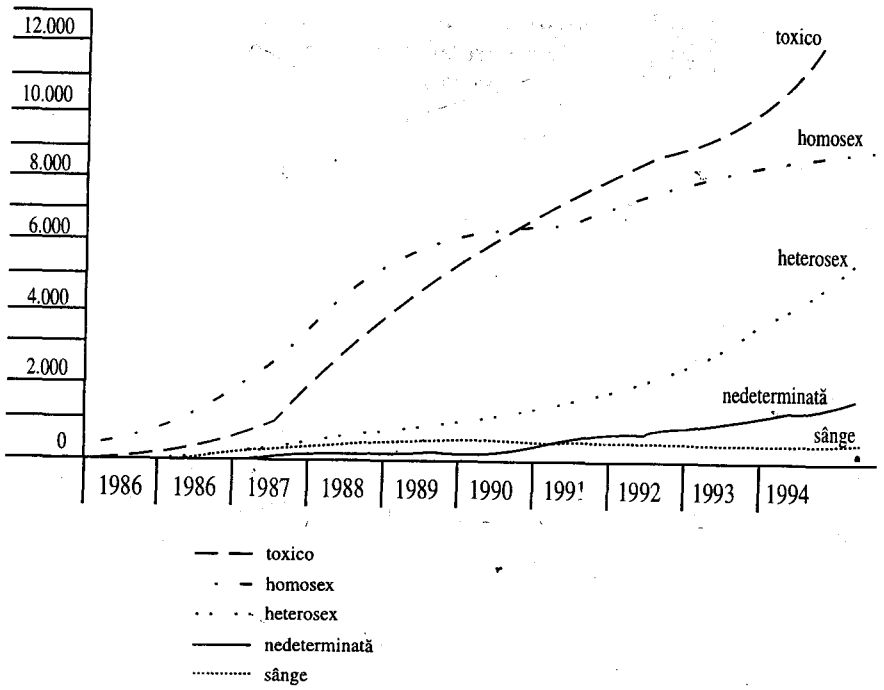


Fig. nr. 47 – Ponderea diferitelor căi de transmitere a infecției HIV în lume

Nu există risc de transmitere prin insecte înțepătoare (țânțari, păduchi, pureci, plosnițe, căpușe etc.) pe cale digestivă sau aerogen. Deși prezent în salivă, virusul nu are titru infectant, astfel că un pacient seropozitiv *nu este contagios prin sărut* și poate să-și desfășoare o viață socială și familială normală – cu respectarea normelor elementare de higienă personală.

Receptivitatea este generală. (Deși există în literatura de specialitate câteva cazuri cu rezistență aparentă la infecție – soți care conviețuiesc ani de zile, cu raporturi sexuale normale, neprotejate, cu partenere seropozitive și care se mențin în stare de sănătate aparentă și cu probe negative de diagnostic serologic).

Pandemia actuală este încă în creștere accelerată, ritmul cel mai mare înregistrându-se în țările Asiei de S-E și Africii sub sahariene. Printre factorii demografici care favorizează extinderea infecției se numără:
– migrația populației (națională și internațională);
– urbanizarea (cea mai accentuată și țările sărace);
– nivelul scăzut socio-economic;
– gradul scăzut de dezvoltare a asistenței medicale;
– nivelul mare de morbiditate prin boli cu transmitere sexuală;
– preponderența în populație a persoanelor intens transmițătoare (prostituate, homosexuali, toxicomani).

Ca perspectivă, cele mai simple calcule de probabilitate, luând ca bază factorii demografici, căile de transmitere cunoscute, durata medie de viață a pacienților și posibilitățile actuale terapeutice reduse, **anticipează pentru anul 2000 un nivel de:**

– **circa 40 milioane de persoane infectate, dintre care cel puțin 15 milioane de femei (cu tendință manifestă către egalizarea raportului între sexe** – actualmente fiind mai mare numărul bolnavilor de sex masculin (60%) – prin ponderea încă foarte mare a homosexualilor).

– **între 5 și 10 milioane dintre copii vor pierde prin SIDA unul sau ambii părinți**

Mortalitatea prin SIDA tinde să devină predominantă în unele țări, ajungând deja în multe regiuni pe primul loc între cauzele generale de moarte. De exemplu, în regiunea sudică a Ugandei, peste 45% dintre decese (circa 90% între persoanele de vârstă între 25 și 35 de ani) sunt prin SIDA.

43.4.1. SIDA în România

Primul caz clinic diagnosticat și raportat a fost în 1985, iar până în decembrie 1989 au fost raportate doar 170 de cazuri – cu mult sub numărul real. Dovada a fost adusă ulterior, când între 1990 și 1995 au fost raportate peste 3550 de cazuri de infecție cu HIV. Numărul acestora a continuat să crească și după aceea (vezi **tabelul nr. 61** și **figura nr. 48).**

Tabelul nr. 61 – Situația cazurilor de infecție HIV/SIDA în România la 1 VIII 1997

Număr de cazuri total	la copiii	la adulți
Nr. de cazuri 7.904 din care	6.931	973
nr. decese 1.628	1.477	151
în viață 6.193	5.393	800
pierduți din evidență	61	21
infecție HIV asimptomatică	2.706	473
SIDA clinic manifestă	2.687	327
Cazuri noi în 1997		
348	290	58
de infecție HIV asimptomatică	100	15
stadiu de SIDA	190	43

Epidemia din țara noastră prezintă unele particularități:

– Una dintre cele mai importante este *numărul deosebit de mare de cazuri la copii, România deținând tristul record de a avea peste jumătate din copiii infectați HIV din Europa.* La originea acestui aspect stau o seamă de caracteristici ale asistenței medicale în general și pediatrice în special, din ultimii ani ai perioadei comuniste (nivel extrem de scăzut al dotărilor cu instrumentar sanitar, ceea ce a determinat folosirea în colectivități și centre medicale a seringilor și acelor existente în mod repetat după sterilizări de multe ori „de fațadă", lipsa de reactivi necesari diagnosticului de screening al infecției HIV în centrele de recoltare a sângelui – concomitent cu indicațiile de a spori cu orice preț cantitățile de sânge din băncile de produse, numărul foarte mare de copii nedoriți – cu o calitate biologică precară și de cele mai multe ori abandonați de familii în creșe și leagăne – în condițiile în care una dintre cerințele cele mai rigide impunea întreținerea în viață, cu orice preț, a acestor copii cu handicap biologic pentru ameliorarea indicilor dezastruoși de mortalitate infantilă din țara noastră, și alți mulți factori socio-economici).

– Infecția a intrat în țară prin persoane care au făcut deplasări în străinătate, în special marinarii ocazionali sau profesioniști. (Acest fapt este sugerat de ponderea cazurilor în județele cu ieșire la mare și la Dunăre, cu cele mai mari cifre de morbiditate din țară).

– *Virusul s-a extins aproape exclusiv transfuzional*, știind că acestor persoane, pentru reangajare, li se „condiționa" contractul de o donare de sânge.

De aici, în condiția folosirii materialelor sanitare insuficient sterilizate, ca și abuzului de transfuzii de sânge, virusul a penetrat și s-a extins mai ales în colectivitățile de copii (cămine).

Prin spitalizarea repetată a celor cu probleme mari de sănătate, epidemia a cuprins rapid și alte categorii de copii spitalizați în aceeași perioadă.

Evoluția ultimilor ani arată, pe lângă scăderea marcată a curbei epidemice la copii, și unele modificări ale procesului epidemic:

– a scăzut aproape la zero numărul cazurilor cu infecție parenterală la copii, ca urmare directă a introducerii pe scară națională a materialelor de unică folosință în toate unitățile sanitare și colectivitățile de copii. Rarele cazuri care mai apar încă provin în urma unor tratamente la domiciliu în condiții necorespunzătoare de sterilizare a materialelor;

– crește numărul de copii infectați „din familii", cu reducerea aproape de zero a cazurilor din colectivități;

– crește numărul cazurilor de infecție cu transmitere verticală, de la mame bolnave.

Și epidemia de la adulți are unele particularități:

– până de curând, nu s-au înregistrat cazuri de transmitere orizontală la toxicomani (care au apărut doar în acest an);

– cazurile la homosexuali sunt puține (sub 40) – dar e posibil să fie o subraportare a lor, din pricina legislației actuale care nu permite acest gen de relații sexuale;

– cele mai multe cazuri sunt cu transmitere hetero sau bisexuală, în creștere îngrijorătoare;

– cazurile de transmitere transfuzională sau parenterală sunt nesemnificative numeric.

Repartiția pe județe ale cazurilor din țară arată diferențe foarte mari, atât la copii cât și la adulți, primele locuri fiind ocupate de județele Constanța și Giurgiu și de Municipiul București.

43.4.2. Epidemia cu HIV 2

Descris pentru prima dată în 1986, virusul pare a proveni din regiunea vestică a Africii, existând indicii că boala are o vechime locală mult mai mare (judecând după faptul că în Dakar și Senegal, fostele prostituate, acum trecute de 50 de ani, sunt infectate în proporție de 100%).

Numărul cazurilor raportate în Europa și America este încă mic.

Epidemia cu HIV 2, comparativ cu HIV 1, se deosebește prin anumite aspecte clinico-evolutive:

– are o rată de transmitere sexuală mai mică decât HIV 1;

– transmiterea materno-fetală este sub 10%;

– nivelul de viremie este mai scăzut, ceea ce ar putea explica diferențele citate ca și faptul că:

– și contagiozitatea pare a fi mai mică;

– evoluția către SIDA este mai lentă și de durată mai lungă;

– progresia fazei clinice de SIDA ca atare este mai lentă.

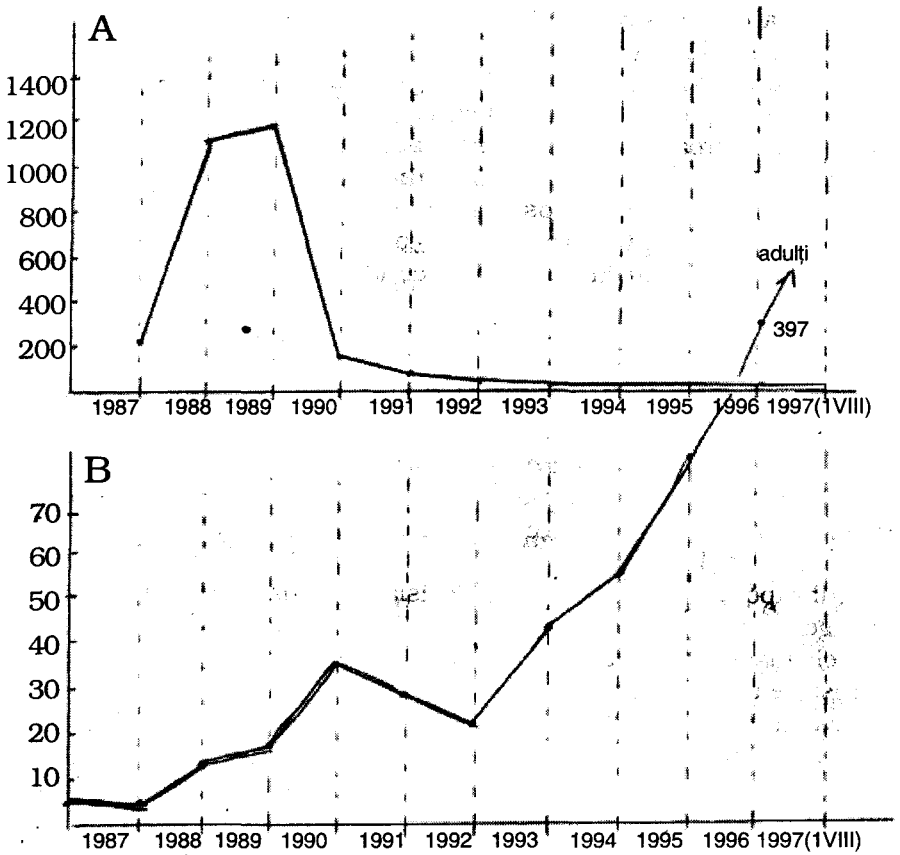


Fig. nr. 48 – Curbele de morbiditate prin infecția HIV la copii (A) și la adulți (B) în România până la data de 1.VII.1997

43.5. EVOLUȚIA ȘI TABLOUL CLINIC AL INFECȚIEI HIV

43.5.1. Infecția acută (primoinfecția)

Primele manifestări ale infecției se exprimă clinic doar la 20–30% dintre persoanele infectate și caracterizează „primoinfecția". La aceste persoane, după un interval de 3–4 săptămâni de la contactul infectant, apare o *stare subfebrilă sau ușor febrilă, însoțită de manifestări clinice necaracteristice, care pot simula o gripă sau o mononucleoză infecțioasă ușoară:*

– poliadenopatii, artralgii moderate, sudorații, astenie discretă;

– uneori exanteme trecătoare;

– alteori afectări ale mucoasei orofaringiene (odinofagie, anginăeritematoasă, mai rar ulceroasă, candidoză)

– foarte rar manifestări neurologice (neuropatii periferice, encefalopatii, meningite cu aspect seros).

Aceste simptome se remit între 2 și 4 săptămâni de evoluție (vezi și schema din **fig. nr. 49**). Statistic, s-a observat o relație directă între apariția și gravitatea acestor manifestări și evoluția ulterioară mai rapidă și/sau mai severă a infecției.

Primoinfecția reprezintă stadiul I în clasificările actuale ale bolii.

43.5.2. Perioada infecției cronice asimptomatice

Urmează o lungă perioadă de evoluție asimptomatică, de durată între 2 și peste 10 ani, variabilă în funcție de:

– calea de inoculare și masivitatea infecției (mai scurtă la cei cu infecție posttransfuzională sau perinatală);

– vârsta (mai scurtă la sugari, mai lungă la copiii contaminați mai târziu și la adulți);

– cu tipul și virulența virusului (mai lungă pentru HIV.2);

– cu alți factori de interferență (cum ar fi coinfecția cu virusurile hepatitice parenterale, cu alte boli cu transmitere sexuală, cu factori nutriționali, cu abuzul de droguri – mai ales i.v., cu homosexualitatea etc.).

Corelând această fază cu evoluția markerilor de infecție, se disting două perioade consecutive:

– *perioada de latență*, în care pacientul este contagios, dar fără anticorpi circulanți decelabili prin testele uzuale (diagnostic serologic negativ) – durata înscriindu-se între 1 și 3 luni – dar s-au descris durate și între 1 și 4 ani la homosexuali, după care urmează

– *perioada de seroconversie*, caracterizată prin pozitivarea testelor de diagnostic curent. Contagiozitatea se menține tot timpul la nivel ridicat.

43.5.3. Perioada simptomatică a infecției cronice

1. La majoritatea bolnavilor adulți, faza de evoluție simptomatică începe cu un **sindrom de limfadenopatie generalizată persistentă (LAG)**, afectând cel puțin două grupe ganglionare superficiale extrainghinale ca nivel minim de diagnostic clinic. Tumefacțiile sunt de obicei nedureroase, nu se însoțesc de periadenită și durează cel puțin 2–3 luni, dar posibil și un an, cu remisiune spontană. Cel mai des sunt interesate grupele cervicale și submaxilare, axilare, mai rar occipitale. În această perioadă pacientul păstrează o stare de sănătate aparentă.

Histopatologic, este vorba de o hiperplazie foliculară, nespecifică, a celulelor LB.

După rezoluție, pacientul se reîntoarce la un aspect clinic asimptomatic.

Acest sindrom poate lipsi, boala manifestându-se doar mai târziu, prin alte semne clinice.

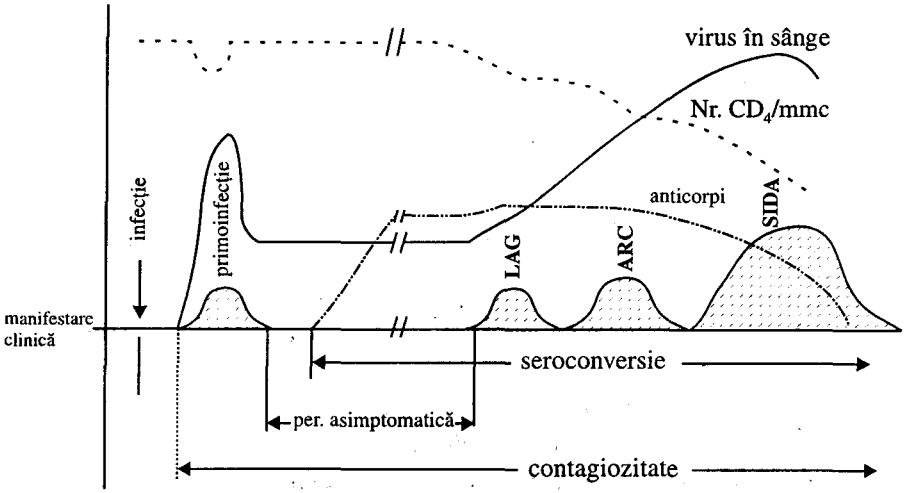


Fig. nr. 49 – Perioadele de evoluție a infecției HIV, corelate cu nivelul viremiei, a markerilor de infecție și contagiozității pacientului

2. După un interval mai scurt – de luni, rareori peste 1 an – după remisiunea sindromului LAG (dar posibil și ca primă manifestare clinică), pot apărea unele simptome și semne clinice **sugestive, dar nu definitorii** pentru infecția HIV, reunite de către primii autori care au descris boala sub termenul de **ARC** (AIDS *Related Complex).* Autorii actuali tind să definească acest grup de manifestări ca **„forme clinice minore ale infecției HIV".**

În această accepțiune intră două categorii de manifestări clinice sugestive:

A – manifestările nespecifice sugestive;

B – infecțiile oportuniste sugestive pentru infecția HIV.

A. Manifestările nespecifice sugestive sunt:

– **febra persistentă,** cu durată ce depășește 3–4 săptămâni și fără alte cauze clinic aparente;

– **scădere ponderală cu peste 10% din greutatea anterioară,** nejustificată în contextul clinic;

– **diaree persistentă peste 1 lună** (scaunele sunt moi, neînsoțite de manifestările clinice obișnuite enterocolitelor acute, câte 1–3 zilnic).

La acestea, variabil, se pot asocia:

– astenie nejustificată, cu fatigabilitate evidentă;

– transpirații nocturne;

– limfadenopatie generalizată;

– splenomegalie;

– cefalee, disconfort general etc.;

– în cazurile de afectare precoce a SNC de către infecția HIV, de pe acum pot apărea și alte manifestări sugestive (tulburări mnezice sau alte elemente subclinice de encefalopatie, neuropatie periferică etc.).

În această perioadă au mai fost descrise și o seamă de manifestări disimunitare (sindromul Raynaud, sindromul Sjogren, artrite reactive, trombopenii idiopatice și alte manifestări mai rare).

La copii, printre primele manifestări clinice sugestive s-au descris mai ales:

– **parotidita cronică bilaterală;**

– **oprirea în dezvoltarea staturo-ponderală.**

B. Infecțiile oportuniste sugestive pentru această fază evolutivă sunt expresia scăderii capacității de apărare la infecții:

– manifestări respiratorii (pneumonii recidivante, dar și alte afecțiuni);

– afectări mucoase bucale (candidoză orofaringiană – deseori și/sau genitală, leucoplazia păroasă a limbii, infecții gingivale etc.),

– afecțiuni cutanate (herpes simplex genital recidivant, herpes zoster – mai ales recidivant sau multidermatomic, *moluscum contagiosum,* stafilococii persistente, veruci vulgare, *condiloma acuminatum perigenitale,* acnee, micoze, dermatită seboreică și chiar prurigo persistent).

3. **SIDA** (Ultima fază)

Treptat, pe fondul acestor manifestări prezente *tot mai frecvent și la intervale tot mai scurte,* se instalează manifestările clinice definitorii stadiului evolutiv de SIDA, considerat ca ultimă fază evolutivă, cea mai gravă și de obicei fără întoarcere.

Durata acestei faze variază de la câteva luni la 1–2 ani (în cele mai fericite situații). Se manifestă cel mai frecvent prin efectele directe ale incapacității de apărare la infecții și la tumori, consecință a depleției celulelor limfocitare T.4 (helper), la care se pot adăuga manifestări ale encefalopatiei HIV care evoluează paralel.

Toate aceste manifestări sunt considerate „indicatoare sau definitorii", având valoare diagnostică chiar în condiția unui diagnostic serologic incert.

Una dintre manifestările clinice nespecifice indicatoare în acest stadiu este **sindromul cașectic (Wasting syndrom),** mai frecvent la copii și ceva mai rar sau mai tardiv la adulți.

– **infecțiile oportuniste indicatoare** pentru diagnosticul clinic de SIDA sunt de fapt reactivări („scăpări din frâu") ale unor infecții cronice latente ale pacientului și mai rar – mai ales în cazul copiilor, infecții nosocomiale pe teren imundeprimat. Ele pot afecta întregul organism, inclusiv SNC, și pot fi grupate:

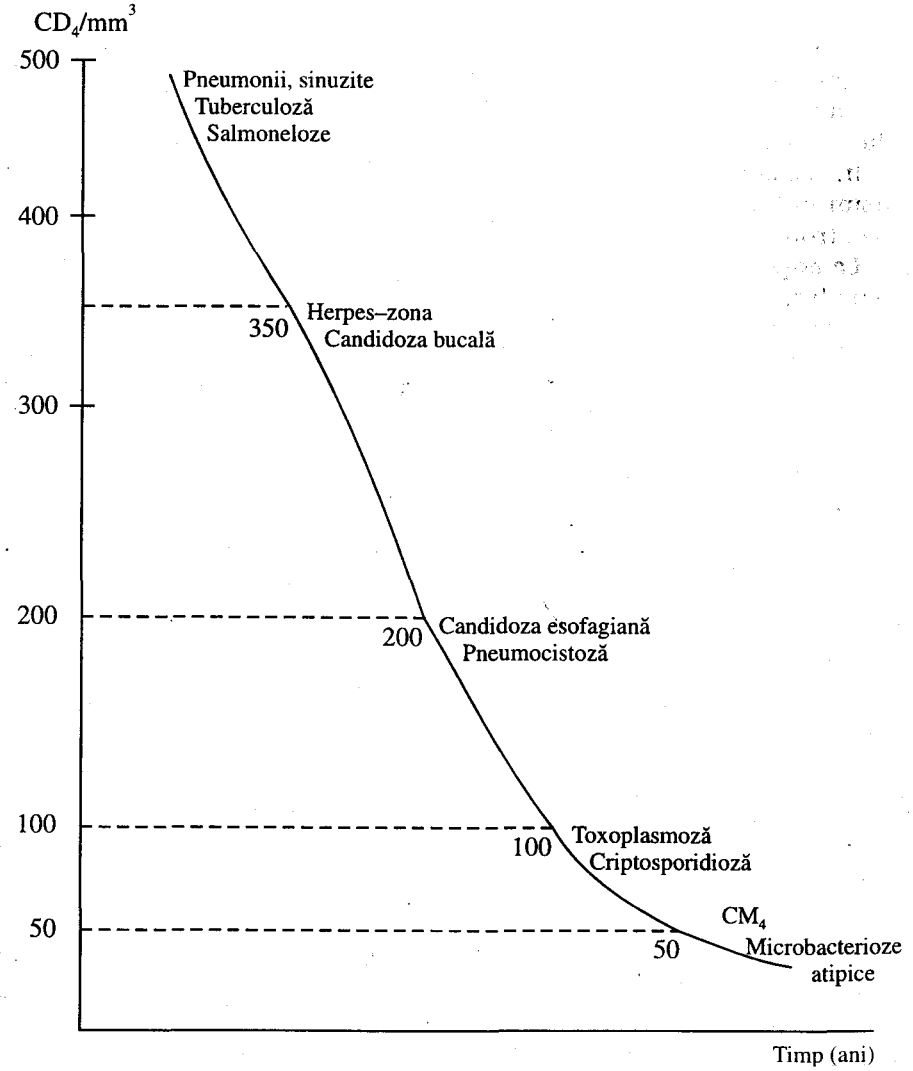


Fig. nr. 50 – Corelația dintre deficitul limfocitelor CD.4 și apariția unor infecții oportuniste definitorii pentru diagnosticul de SIDA

– fie luând ca bază de discuție aparatul sau sistemul afectat **(tabelul nr. 62).**

– fie în funcție de tipul agenților patogeni **(tabelul nr. 63);**

– fie – cum există tendința actuală de a discuta aceste manifestări *în funcție de momentul lor de apariție* – corelat cu nivelul deficitului de limfocite CD.4 **(Fig. nr. 50).** Această corelație stă la baza ultimei clasificări a evoluției infecției HIV propusă de CDC Atlanta.

Între statîsticile diverșilor autori apar frecvent unele deosebiri care atestă faptul că există *diferențe regionale importante între prevalența acestor manifestări definitorii.* De exemplu, pneumocistoza este considerată printre cele mai frecvente în SUA și în țările Europei occidentale, în timp ce în țara noastră este mult mai rar întâlnită. (Asupra acestor aspecte vom mai reveni). Printre cele mai obișnuite explicații sunt amintiți factorii demografici și de dezvoltare socio-economică și de sanitație regionali sau naționali.

Valoarea diagnostică a unora dintre aceste infecții sau manifestări tumorale este relativă – în contextul clinic și/sau al serologiei pozitive, iar al altora este absolută – chiar în absența serologiei, dar cu condiția unui diagnostic de certitudine și al unui nivel de limfocite CD.4 sub 400/mmc.

Tabelul nr. 62 – Lista manifestărilor clinice definitorii grupate după aparatul sau sistemul afectat dominant

Aparatul	Tipurile de manifestări definitorii
Aparatul respirator	Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* Pneumonia cu virusul citomegalic Infecții cu mycobacterii atipice (nontuberculoase) Tuberculoză pulmonară Infecții recidivante diverse (cu pneumococ și *haemophilus* datorită deficitului de apărare împotriva germenilor încapsulați, dar și cu alți germeni bacterieni, fungi sau protozoare – *criptococcus neoformans, histoplasma capsulatum, candida, critosporidium, toplasma gondy.* Manifestări disimune neinfecțioase: – pneumonia cronică limfocitară (la copii și la rasa neagră în special) – sarcom Kaposi pulmonar.
Sistemul nervos	Encefalie – cu virus citomegalic sau cu HIV – leucoencefalita multifocală progresivă (cu v. Papova JC)

	Meningite – cu HIV – cu fungi *(candida spp, criptococcus, ș.a.)*, dar și cu germeni mai rari, inclusiv bK
	Leziuni focale (toxoplasmoză cerebrală, limfom cerebral primar, limfoame non-Hodghiniene și foarte rar sarcom Kaposi cerebral).
	Mielopatii și neuropatii periferice.
Sistemul digestiv	Candidoză esofagiană
	Ulcerații esofagiene prin virusuri herpetice sau CMV diaree cronică cu criptosporidium sau microsporidium sau fără cauză infecțioasă aparentă.
	Colite cronice sau localizate (cu v. citomegalic, herpetic sau cu *clostridia difficile*, mai rar micotice).
	Infecții bacteriene persistente, recidivante (cu *salmonelle* sau *campylobacter*, dar și cu micobacterii atipice și rar bK).
	Afectări hepatobiliare (angiocolite micotice sau cu CMV, hepatite cronice cu micobacterii, protozoare sau virusuri – inclusiv virusurile hepatitice B sau C).
cutaneo-mucoase	Infecții virale (herpetice - simplex, zona, veruci vulgare și veneriene (cu v. Papiloma), *moluscum contagiosum* (cu papova-virus), leucoplazia păroasă a limbii (v. Epstein Barr).
	Infecții bacteriene (stafilococii, impetigo streptococic, micobacteriene, leutice, sau cu Bartonella – angiomatoză bacilară).
	Infecții fungice *(candida, tricofiton, criptococcus etc.)*.
	Tumori (sindrom Kaposi, limfoame cu celule B sau T, carcinoame epidermoide, carcinom spino – sau bazocelular).
	Alte dermatoze (dermita seboreică, dermite medicamentoase și atopice, *psoriazis*, xeroză, erupții pustuloase, prurigo, aftoză recidivantă, sdr. Reyter).
vasculare	Sindrom Kaposi cu diverse localizări de suprafață sau sistemice, angiomatoza bacilară.

Tabelul nr. 63 – Agenții etiologici ai infecțiilor oportuniste din SIDA

Agentul patogen		Localizarea manifestării infecțioase
Virusuri	citomegalic	SNC, retină, plămân, tub digestiv
	herpetice	cutaneomucoase, digestive, respiratorii
	papiloma	cutaneomucoase
	papova	SNC, cutaneomucoase
Bacterii	mycobacterii atipice – multiple – respiratorii și extra pulmonare	
	bK	pulmonare și extrapulmonare
	salmonelle	digestive și mai ales septicemice
Fungi	candida spp	digestive, respiratorii, și sistemice (SNC, septicemice)
	criptococcus	SNC, respiratorii, septicemice
	histoplasma	diseminate
	aspergillus	respiratorii, diseminate
protozoare	*pneumocystis carinii*	– pulmonar
	toxoplasma gondy – SNC, retină, respiratorii, septicemice	
	criptosporidium – respiratorii	
	isospora belii – digestive	

43.6. PARTICULARITĂȚILE SIDA LA COPII (Sub vârsta de 13 ani)

Evoluția infecției este mai rapidă în cazurile de infecție perinatală, până la stadiul de SIDA putând trece doar 2–4 ani; ulterior, evoluția clinică este de asemenea accelerată și severă.

Infecția contractată la vârstă mai mare evoluează mult mai apropiat de modelul de la adulți, cu o perioadă asimptomatică lungă, în jur de 7–10 ani.

Biologic, depleția celulelor T CD.4 și inversarea raportului CD.4/CD.8 sunt mult mai tardiv observate decât la adulți.

În faza de infecție cronică manifestă clinic apar, ca și la adult, în faza inițială, unele manifestări sugestive nespecifice și infecții oportuniste. Între acestea, cu o frecvență mai mare se înregistrează:

– parotidita cronică;

– pneumonia limfatică interstițială primară (pare determinată de virusul Epstein-Barr), corelată cu un prognostic ceva mai bun privind riscul altor infecții oportuniste;

– întârzierea dezvoltării staturo-ponderale;

– hepato-splenomegalie asociată de obicei cu limfadenopatie generalizată;

– debutul neurologic pare mai frecvent (cu diverse forme clinice – ca deficite motorii progresive, simetrice, ataxie, microcefalie etc.);

– au mai fost semnalate cardiomiopatii, hepatite cronice, nefropatii cronice.

În schimb, se observă mai rar decât la adult:

– tumorile maligne – inclusiv sarcomul Kaposi;

– infecțiile oportuniste – acestea fiind nosocomiale și nu reactivări.

În acest context, se știe că unele infecții pot fi congenitale, manifestându-se încă din prima lună de viață (infecția cu virusul citomegalic, toxoplasmoza congenitală, infecții herpetice sistemice etc.).

De aceea, pentru a avea valoare diagnostică sugestivă pentru infecția HIV, acestea trebuie să se manifeste mai târziu. Cu frecvență mai mare sunt semnalate infecțiile bacteriene repetate cu pneumococi, *haemophilus*, stafilococi patogeni, salmonelle și alte enterobacteriacee – inclusiv cu piocianic (septicemii, meningite, pneumonii etc.). În același timp, se semnalează evoluții mai severe în cazul bolilor eruptive virale curente.

43.7. DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU HIV

Ca și în cazul celorlalte infecții, diagnosticul se sprijină pe date clinice, epidemiologice și de laborator, în procesul de diagnostic existând mai multe etape:

– etapa de suspiciune a infecției cu HIV (clinică și epidemiologică, rareori în urma depistării unor anomalii biologice de deficit imun, prin probe de laborator);

– confirmarea etiologică a acesteia (prin imunodiagnostic de laborator);

– diagnosticul de etapă evolutivă, inclusiv de încadrare într-una dintre clasificările recomandate de OMS, cu precizarea stadiului dar și a infecțiilor oportuniste sau a altor manifestări tumorale sau neurologice din tabloul clinic.

Epidemiologic – pot fi sugestive:

– la copii – proveniența dintr-o colectivitate instituționalizată (creșă, cămin) sau existența infecției la unul dintre părinți sau frați;

– la adulți – toxicomania de uz i.v.;

– viață sexuală dezordonată și neprotejată, homosexualitatea, ca și coexistența altor infecții cu transmitere sexuală;

– diagnosticarea infecției la unul dintre foștii parteneri sexuali;

– existența în antecedente a unor transfuzii în perioada când a fost pus în circulație sânge necontrolat serologic (perioada 1987-1990).

Clinic – prin elementele deja descrise în detaliu – atât pentru primoinfecție, cât și pentru manifestările tardive ale infecției cronice.

43.7.1. Diagnosticul de laborator

Există:

1. unele teste hematologice orientative – cazul leucopeniei sub 4000/mmc și limfopeniei sub 1.500/mmc, a neutropeniei, anemiei, trombocitopeniei, a unor anomalii morfologice ale elementelor circulante (monocite vacuolizate, poichilocitoză, celule limfoplasmocitoide), ca și a perturbărilor titrului imunoglobulinelor. Mielograma poate arăta o celularitate scăzută sau hiperplazică pe toate sau doar pe unele linii – megacariocitară, plasmocitară, eozinofilică etc., alteori aplazie sau mielofibroză.

2. teste ce pun în evidență *perturbări majore în sistemul de reacție imună*, aparținând stărilor de imunodeficiență de orice natură, *dar fără capacitate de diagnostic etiologic.* (În contextul clinico-epidemiologic, unele au o corelație deosebit de frecventă cu infecția avansată cu HIV și de aceea au fost botezate „teste surogat"). Dintre acestea, unele sunt folosite mai ales în urmărirea evoluției clinice sub tratament, ca indicatori nespecifici ai severității deficitului imun.

- cazul *beta-2-microglobulinei serice mai mari de 3 mg/l;*
- *limfopenie T.4 sub 500/mmc.* Numărul normal variază între 500 și 1.500/mmc, adică 35–55% din totalul limfocitelor circulante. Dacă numărarea lor directă nu este posibilă, se recurge la aprecieri deductive în funcție de numărul total al limfocitelor/mmc (peste 2000 total/mmc corespunde la 500 T.4, între 1000 și 2000 totale – la 200 T.4, iar sub 1000/mmc – la sub 200 T.4/mmc).

În funcție de numărul găsit se poate aproxima gradul de risc de atingere a stadiului de SIDA în următorii 3 ani (după autori francezi):

- peste 500 = risc 16%
- între 200–500 = 46%
- sub 200 = 87%

– *raport limfocitar T.4/T.8 subunitar* (normal între 1 și 2).

Mai puțin cercetate și urmărite sunt:

– hiporeactivitatea transformării limfoblastice la neoantigene și mitogene;

– anergie la intradermoreacții (la tuberculină, ș.a.);

– hipergammaglobulinemie policlonală (mai ales Ig.G și Ig.A);

– prezența de autoanticorpi (antifibră netedă, antinucleari).

3. în sfârșit, **testele de diagnostic specific.** Ele sunt de mai multe categorii și generații:

A. – metode de detectare în ser a anticorpilor specifici anti-HIV

Din punctul de vedere a fiabilității, se împart în două categorii:

– **testele de depistare** (relativ facile, de largă disponibilitate actuală, dar cu un grad de inexactitate);

– **testele de confirmare** – mai dificile și costisitoare, accesibile doar unor laboratoare de referință.

B – metode de detectare în sânge a unor antigene virale circulante sau a genomului viral.

A. Detectarea anticorpilor specifici anti- HIV este posibilă prin mai multe tehnici;

– imunofluorescență indirectă (metodă nefolosită, fiind greu de standardizat și nefiabilă);

– latex-aglutinare – citită sub lupă, posibilă doar pentru HIV 1, (nefolosită);

– *gama de teste ELISA*, apte să evidențieze atât HIV 1 cât și HIV 2. Din punct de vedere al sensibilității și fiabilității, se împarte în:

– teste pentru depistare
- de generația I;
- de generația a II-a;

– teste de confirmare (Western blot) tot cu 2 generații.

Testul ELISA (Enzime-Linked Immuno-Sorbent Assay) folosește diverse antigene, proprii învelișului viral (generația I) sau ale miezului acestuia (gen a II-a), obținute prin inginerie genetică (tip recombinant). Tehnicile sunt multiple (indirectă, competitivă, sandwich), rezultatele fiind calitative – în funcție de virajul de culoare, de tip „negativ" sau „pozitiv".

Este considerat cu valoare *doar de depistare* din mai multe motive:

– poate da rezultate fals pozitive (sub 5%), fie prin imperfecțiuni tehnice, fie prin contaminare cu auto-anticorpi (față de alloantigenele HLA de clasa I sau II la femei multipare, la politransfuzați, în boala Hodgkin, în infestări cu echinococcus, după abuz de heroină etc.);

– poate avea rezultate fals negative;
- fie datorită existenței unor perioade „de eclipsă";
- fie din cauza dispariției progresive a anticorpilor.

De aceea, la persoanele cu suspiciune clinico-epidemiologică, în caz de rezultat negativ se recomandă repetare după 3 luni.

– poate fi fals pozitiv la nou-născuții până la vârsta de 18 luni, din cauza transferului transplancentar de anticorpi materni care sunt de tip Ig G.

– titrul anticorpilor este mai mic la copii decât la adulți.

Pentru siguranța diagnosticului, un rezultat ELISA pozitiv (persoană „serologic reactivă") trebuie confirmat prin efectuarea a încă 1-2 teste ELISA, folosind alte antigene virale, sau – preferabil, prin testul Western blot.

Testul Western blot este echivalent cu o adevărată „amprentă" antigenică, permițând *evidențierea concomitentă a mai multor anticorpi anti-antigene virale proteice sau glicoproteice după greutatea lor moleculară.*

Testul este și costisitor și dificil de executat (și uneori și de interpretat) și de aceea este accesibil doar unor laboratoare specializate.

Nu este folosit decât pentru confirmare, niciodată ca test de depistare din cauza costurilor foarte mari.

B. **Tehnici de depistare a virusului ca atare sau a componentelor sale** (proteice sau genomice) în sângele pacientului, utile mai ales în perioada de contagiozitate dinaintea fazei de seroconversie (primele 2-4 luni de infecție) și la nou-născuții din mame seropozitive (la care prezența anticorpilor materni determină rezultate fals pozitive la metodele de serodiagnostic uzuale):

– *tehnici de cultivare in vitro a virusului* pe culturi celulare umane (folosind limfocite obținute de la persoane neinfectate ca celule indicatoare). Se pot folosi pornind de la prelevate de sânge sau de țesut limfoid și necesită o incubare de 4–6 săptămâni în prezența Interleukinei-2.

Virusul crescut va fi apoi identificat prin detectarea antigenului p.24 în supernatantul din mediul de cultură.

– *detectarea unor antigene virale proteice* prin metode *ELISA sandwich* (dar cu sensibilitate redusă, cu risc de reacții fals pozitive). Mai folosite sunt cele de depistare a Ag. p24 (HIV 1) și p.25 (HIV 2).

Se pozitivează precoce, încă din faza de primoinfecție (la circa 75% dintre bolnavi, scăzând apoi la 10-20% – prin mascare în complexe imune și cu recreștere la 70–80% în ultima fază, datorită scăderii, titrului de anticorpi).

– depistarea proteinei **nef** (apărută precoce în celulele infectate cu HIV);

– tehnici de amplificare enzimatică a unor gene virale sau a întregului RNA sau DNA proviral, prin hibridare *in situ* sau prin PCR (Polimerase Chain Reaction).

Cele mai multe dintre aceste teste erau folosite aproape exclusiv ca tehnici de cercetare și nu în diagnosticul curent. Recent, însă, au devenit indispensabile în precizarea „încărcăturii virale" (viral load), în vederea:

– diagnosticului infecției în momente de seropozitivitate absentă sau incertă;

– monitorizarea evoluției bolii, spontan sau – mai ales – în condiții de tratament antiretroviral, prin raportarea numărului de unități infecțioase (copii replicative)/ 1 milion de celule.

43.7.2. Conduita practică de diagnostic

Testarea se va face în următoarele condiții:

1 – ***cu consimțământul pacientului*** (prevăzut în baza reglementărilor internaționale privind respectarea drepturilor omului):

– la cererea însuși a pacientului;

– în baza unor elemente de suspiciune clinico-epidemiologică;

– tranfuzii efectuate în perioada amintită de risc.

Se recomandă efectuarea în scop de depistare și prenupțial, la recruți, la chirurgi și stomatologi, ca și la personalul sanitar ce îngrijește astfel de bolnavi sau din unități anexe – laboratoare de

îngrijește astfel de bolnavi sau din unități anexe – laboratoare de analize, morgă etc.), ca și pentru supravegherea epidemiologică a copiilor instituționalizați sau de tip sentinelă în grupe mai mari populaționale.

2 – screening *obligatoriu* la:
- gravide;
- bolnavi cu alte boli cu transmitere sexuală;
- persoane cu parteneri sexuali multipli (persoane prostituate de ambe sexe);
- sângele donat la centrele de transfuzii;
- persoane din grupe speciale de risc (homosexuali, toxicomani i.v., deținuți, politransfuzați).

3 – pacienții cu teste de depistare pozitive vor fi supuși la a doua testare în vederea confirmării infecției (vezi schema din **fig. nr. 51).** Medicul are obligativitatea informării pacientului asupra rezultatului definitiv – alături de consecierea acestuia despre perspectiva evolutivă, a riscului de transmitere la alte persoane, a situației familiale, ca și asupra drepturilor sale sociale etc.

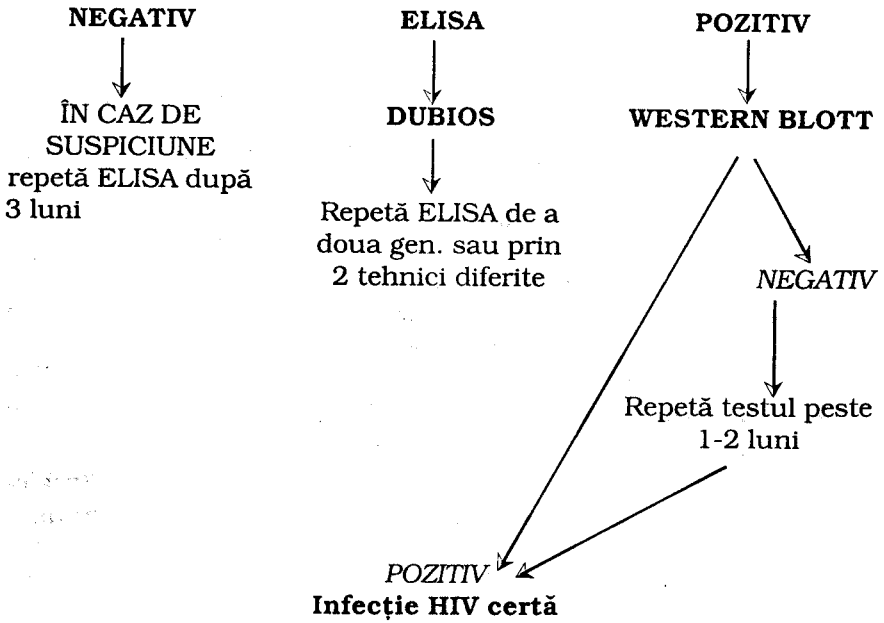


Fig. nr. 51 – Algoritmul de diagnostic al infecției cu HIV

4 – toate cazurile seropozitive se bucură de **confidențialitate** (prelevatul de sânge este cercetat în condiții de anonimat, sub un număr de ordine din fișier – sau numărul foii de observație clinică pentru cei internați).

Pacienților cu manifestări clinice de infecție (și nu celor seropozitivi asimptomatici) li se completează fișe de declarare a bolii tip M.S. *de asemenea anonime* (importantă fiind existența cazului și nu identitatea acestuia). Acest neajuns este compensat de înregistrarea informatizată a cazului (pe computer) în evidența centralizată de la M.S., în care fiecare caz este identificat prin inițiale, data nașterii, și adresă în vederea măsurilor de ordin epidemiologic.

43.8. CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ A INFECȚIEI HIV

Din cauza variabilității foarte mari a stărilor clinice și biologice a pacienților în cursul evoluției naturale a infecției și – mai ales – în vederea găsirii unor parametri în funcție de care să se adopte *anumite atitudini terapeutice,* s-au propus mai multe scheme de încadrare stadială a pacienților, inițial din ce în ce mai detaliate (de ex. clasificarea de la spitalul Walther Reed astăzi abandonat), apoi din ce în ce mai complexe și sintetice.

I. Clasificarea CDC 1987 – Centrul de control al bolilor (CDC – Center for Diseases Control) din Atlanta (Georgia SUA) a elaborat în 1987 o clasificare bazată în principal pe criterii clinice de diagnostic, adoptată ulterior în toată lumea – cu două variante (una pentru copii și alta pentru adulți). Aceasta continuă să fie folosită și în țara noastră, fiind mai la îndemână decât ultima variantă – propusă în 1993.

Clasificarea se bazează pe încadrarea în grupe (notate I-IV), subgrupe (notate A-E) și categorii (notate 1,2):

Grupa I - primoinfecția manifestă clinic
Grupa II - infecția asimptomatică
subgrupa II.A – cu bilanț biologic nealterat;
subgrupa II.B – bilanț biologic modificat.
Grupa III – limfadenopatia generalizată persistentă
subgrupa III.A – cu bilanț biologic normal
subgrupa III.B – cu bilanț biologic alterat
Grupa IV – alte patologii însoțitoare
subgrupa IV.A – *cu afectare generală* (corespunde în mare la ARC)
scădere ponderală " 10% din greutatea anterioară;
diaree cu durată peste 1 lună;
febră cu durată peste 1 lună.
subgrupa IV.B – *cu afectare neurologică*

(IV.B.1) centrală
(IV.B.2) periferică
subgrupa IV.C – *cu infecții secundare, oportuniste*
(IV.C.1) – pneumocistoză pulmonară, criptosporidioză cronică toxoplasmoză viscerală, candidoză (esofagiană, bronșică, pulmonară), criptococoză, histoplasmoză diseminată, infecții cu micobacterii atipice, cu CMV, herpetice, leucoencefalopatia multifocală progresivă, strongiloidoza extraintestinală, isosporidiaza cronică.
(IV.C.2) – leucoplazia păroasă a limbii, zona multimetamerică, tuberculoza extrapulmonară, bacteriemie recidivantă cu *salmonelle*, nocardioza, candidoza orală, pneumonia cu *Haemophilus* sau cu pneumococ.
subgrupa IV.D – *cu cancere secundare* (sarcom Kaposi, limfom non-Hodgkinian, linfom cerebral primitiv)
subgrupa IV.E – cu alte patologii
purpura trombocitopenică idiopatică;
pneumonie limfoidă interstițială.

II. Clasificarea CDC – 1987 pentru infecția HIV la copiii sub 13 ani:

Clasa P-O – infecție nedeterminată (cazul copiilor sub 18 luni seropozitivi, fără posibilitate de depistare a antigenelor sau componentelor virale)
Clasa P-1 – Infecție asimptomatică
subclasa P.1.A – cu funcție imună normală
subclasa P.1.B – cu funcție imună alterată
subclasa P.1.C – cu funcție imună netestată
Clasa P-2 – Infecție simptomatică
subclasa P.2.A – cu manifestări nespecifice
subclasa P.2.B – cu manisfestări neurologice progresive
subclasa P.2.C – cu pneumonie limfoidă interstițială
subclasa P.2.D – cu infecții secundare
(P.2.D.1.) infecții secundare menționate în definiția CDC a SIDA
(P.2.D.2.) infecții bacteriene repetate severe
(P.2.D.3.) alte boli infecțioase
subclasa P.2.E – cancere secundare
(P.2.E.1) – cancere menționate în definiția CDC a SIDA
(P.2.E.2.) – alte cancere
subclasa P.2.F – alte boli datorate infecției HIV

III. Definiția CDC Atlanta din 1993, în curs de adoptare în toată lumea, definește boala atât din punctul de vedere al stadialității clinice, cât și al numărului de celule CD.4. Schema generală este reprodusă în **tabelul nr. 64** pentru adulți și în **tabelele nr. 65 și 66** pentru copii.

Tabelul nr. 64 – Clasificarea CDC Atlanta 1993 pentru infecția HIV

Nr. limfocite CD.4	CATEGORII CLINICE		
	A	B	C
	asimptomatic primoinfecție limfadenopatie cr.	simptomatic dar fără criterii de categoria A sau C	SIDA
> 500/mmc	A.1	B.1	C.1
200-499/mmc	A.2	B.2	C.2
< 200/mmc	A.3	B.3	C.3

Categoriile clinice la care se referă schema de mai sus sunt următoarele:

Categoria A
infecție asimptomatică
primoinfecție
limfadenopatie generalizată

Categoria B
angiomatoza bacilară
candidoza orogaringiană
candidoza vaginală recidivantă sau persistentă
displazie de col sau carcinom in situ
sindrom general (ARC)
leucoplazie păroasă a limbii
zonă recurențială sau multimetamerică
purpură trombopenică idiopatică
salpingită complicată cu abces tuboovarian
neuropatie periferică

Categoria C

candidoză traheobronșică sau pulmonară
candidoză esofagiană
cancer invaziv de col uterin (*)
coccidioidomicoză diseminată, extrapulmonară
criptococcoză extrapulmonară
critopsporidioză sau isosporiază intestinală
Infecție CMV alta decât la ficat, splină, ganglioni
encefalopatie HIV

infecție herpetică persistentă
histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară
sarcom Kaposi
limfom Burkitt
limfom imunoblastic și limfom cerebral primar
infecții cu micobacterii atipice
tuberculoza cu orice localizare (*)
pneumonie cu *Pneumocystis carinii*
pneumonie bacteriană recurențială (*)
leucoencefalita multifocală progresivă
septicemie cu *salmonella non-typhi*, recurențială
toxoplasmoză cerebrală
sindrom cașectic (Wasting syndrom)

NB. Patologiile notate cu (*) au fost introduse recent, doar în 1993

În accepțiunea acestei clasificări, în categoria de SIDA vor intra C.1, C.2, C.3, dar și A.3 și B.3, care prezintă numărul de CD.4 sub 200/mmc.

IV. Tabelul nr. 65 – Clasificarea infecției HIV la copiii sub 13 ani (revizuită în 1994)

Categorii imunologice	Categorii clinice			
	N asimptomatic	A Simptome minore	B Simptome moderate	C Simptome severe
1. Fără dovezi de imunodepresie	N.1	A.1	B.1	C.1
2. Imunodepresie moderată	N.2	A.2	B.2	C.2
3. Imunodepresie severă	N.3	A.3	B.3	C.3

NB. Categoriile imunologice sunt declarate în funcție de numărul de limfocite CD.4 raportat la normalul vârstei **(Tabel nr. 62)**

Tabelul nr. 66 – Categoriile imunologice la copii raportate la numărul normal de limfocite CD.4

Categoria imunologică	Nr. CD.4/mmc (și % față de normal) în funcție de vârstă		
	sub 1 an	1-5 ani	6-12 ani
Fără dovezi de imunodepresie	> 1.500 (> 25%)	> 1.000 (> 25%)	> 500 (> 25%)
Imunodepresie moderată	750-1499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15%)
Imunodepresie severă	> 750 (> 15%)	> 500 (> 15%)	> 200 (> 15%)

Categoriile clinice sunt următoarele:

N – *asimptomatic*

A – simptomatologie minoră – adică cel puțin două dintre următoarele semne, fără să fie posibilă încadrarea în categoriile B sau C:

- limfadenopatie
- hepatomegalie
- splenomegalie
- dermatite
- infecții respiratorii superioare, sinuzite și otite medii, persistente sau recidivante

B – simptomatologie moderată:

- anemie sub 8 gHb%, neutropenie sub 1000/mmc sau trombopenie sub 100.000/mmc timp de minim 1 lună
- meningită, pneumonie sau septicemie bacteriană
- candidoză orofaringiană – de durată peste 2 luni
- cardiomiopatie
- infecție cu CMV debutând sub vârsta de 1 lună
- diaree recidivantă sau cronică
- hepatită cronică
- stomatită herpetică persistentă sau recidivantă (peste 2 recidive/an)
- infecție herpetică bronșică, pulmonară sau digestivă, debutând sub vârsta de 1 lună
- zonă recidivantă (cel puțin două episoade) sau multimetamerică
- varicelă diseminată
- pneumonie interstițială limfoidă
- febră de durată peste 1 lună
- nefropatie
- toxoplasmoză debutând sub vârsta de 1 lună
- nocardioză
- leiomiosarcom
- în această categorie mai poate fi încadrată orice patologie ce nu figurează în categoriile A sau C

C – simptomatologie severă

Cuprinde toate patologiile din categoria C de la adult (fără cancerul de col uterin) și la care se adaugă infecțiile bacteriene severe, multiple sau recidivante.

Conform acestor clasificări, **un pacient încadrat odată într-o anumită grupă, subgrupă și categorie, nu se poate întoarce într-o grupă sau clasă anterioară chiar dacă, sub tratament, statusul său biologic s-a ameliorat substanțial.**

43.9. SUPRAVEGHEREA CLINICO-BIOLOGICĂ A PACIENȚILOR INFECTAȚI CU HIV

Pacientul cu infecție HIV are în prezent o situație particulară față de bolnavii obișnuiți, chiar cu boli severe cu potențial letal, determinată atât de factori clinico-evolutivi, cât și socio-familiali.

În plan familial – de cele mai multe ori, infecția unui partener duce la desfacerea familiei, chiar dacă este tardivă, după ce infecția s-a transmis și celuilalt.

Din cauza fricii – izvorâte din ignoranță, din necunoașterea modalităților reale de transmitere a bolii, societatea în care trăiește pacientul are deseori tendința de respingere și ostracizare a acestuia, ajungându-se chiar la excluderea copiilor infectați din colectivitățile de copii sau a bolnavilor adulți din formele de activitate de până atunci. Din aceste motive de protecție socială, s-a ajuns la recomandarea unui regim de confidențialitate totală în relațiile medicului cu acești pacienți, începând cu regimul anonim codificat al testării serologice și sfârșind cu raportarea către M.S.

Ideal ar fi ca și pacientul să răspundă cu aceeași grijă față de sănătatea celor din jur, pentru a evita cu desăvârșire riscurile la care s-ar expune aceștia în condițiile de necunoaștere a diagnosticului real. Din nefericire, această preocupare este încă rar întâlnită.

În primul rând, persoanele seropozitive aflate în perioada asimptomatică a infecției acceptă cu greu diagnosticul, consultă diverși medici, repetat, disimulându-și rezultatele anterioare sau – mai rău, pot dezvolta anumite perturbări de comportament, de la izolare și tendință la suicid, până la revoltă pe societate și chiar acte de provocare cu bună știință a infecției altor persoane la întâmplare, sexual sau prin inoculare. Aceste manifestări sunt mai frecvente la persoanele tinere, cu un grad redus de educație civică și de școlarizare.

Supravegherea clinico-evolutivă a acestor pacienți trebuie, din aceste motive, să înceapă cu un serviciu de consiliere a pacientului însuși și la nevoie cu aparținătorii acestuia (cu consimțământul pacientului). Practica a demonstrat necesitatea cooptării în aceste programe a specialiștilor psihologi, sociologi, de asistență socială etc. și creerea unor rețele teritoriale de astfel de puncte de supraveghere ambulatorie.

În plan clinico-evolutiv, *până de curând s-a recomandat o expectativă – cu reținerea de la tratament și sub control periodic a pacientului, pe toată durata evoluției asimptomatice.* Prin controale repetate la 6 luni, apoi la 3 luni ale nivelului celular CD.4, se putea astfel decide momentul de intervenție terapeutică în scop profilactic a infecțiilor oportuniste sau de tratament de întreținere a unor manifestări deja instalate.

În lumina noilor achiziții, ***începând din anii '96–97* se recomandă începerea tratamentului antiretroviral complex imediat ce este depistată infecția** – indiferent în ce stadiu evolutiv se află pacientul (vezi capitolul de tratament) – păstrându-se recomandarea de control periodic clinic și biologic la intervale dictate de evoluție.

Tratamentul se face ambulator cât mai mult timp posibil și trebuie urmat fără întrerupere. Pe toată durata evoluției, pacientul va putea fi internat de necesitate (în secțiile de specialitate de boli infecțioase sau de pediatrie unde este înregistrat și urmărit – în cazul apariției unor complicații în fazele avansate de bolii) sau în orice spital și de orice profil în oricare alte condiții ce necesită intervenții de urgență.

43.10. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Mai mult decât în orice altă boală, tratamentul pacienților cu infecție HIV este complex și de o mare diversitate. În principal, se disting două obiective terapeutice:

1. tratamentul etiologic al infecției HIV;
2. tratamentul manifestărilor oportuniste (infecții, cancere, neuropatii).

I. *Tratamentul etiologic antiretroviral*

A. Preparate antiretrovirale

Precizăm încă de la început că această terapie etiologică este până în prezent nerezolvată; în condiția celor mai bune scheme terapeutice nu s-a reușit decât:

- ameliorarea calității vieții pacientului, cu prelungirea fazei de evoluție asimptomatică;
- scăderea frecvenței și severității infecțiilor oportuniste și a altor manifestări secundare;
- după majoritatea autorilor – chiar prelungirea supraviețuirii persoanelor infectate.

Tratamentul nu a putut însă rezolva o serie de multe alte aspecte:

- pe plan individual, în ciuda așteptărilor, chiar la pacienții la care titrul virusului circulant a atins cote nedetectabile și cu respectarea cu rigurozitate a terapiei, *nu s-a reușit eradicarea infecției*, aceasta reaprinzându-se la întreruperea tratamentului;
- nici cele mai îndrăznețe formule terapeutice nu pot menține pacienții într-un stop evolutiv – cum păreau să preconizeze rezultatele inițiale ale terapiei combinate, din cauza instalării

– mai devreme sau mai târziu, a unor incidente sau accidente terapeutice (efecte adverse și intoleranță medicamentoasă, selecția de mutante rezistente etc.);
– chiar sub tratament aparent eficient, *pacientul își păstrează infecțiozitatea,* deci poate transmite infecția. Tratamentul nu poate controla și procesul epidemic;
– tratamentul infecției la copii a fost mult mai puțin studiat decât la adulți, astfel că schemele pediatrice sunt de cele mai multe ori adaptări ale schemelor de la adult, cu rezultate discutabile. Abia acum (sept. 1997) au loc dezbateri pe această temă, organizate de factorii responsabili din SUA.

Se va înțelege astfel mai ușor amploarea eforturilor pentru:
– descoperirea de noi preparate, mai puțin toxice, mai bine tolerate;
– găsirea celor mai bune formule de asocieri medicamentoase (cu eficiență sporită, toleranță mai bună în condițiile administrării de lungă durată și fără risc de inducere a rezistenței).

Toate preparatele antiretrovirale cunoscute și folosite până în prezent realizează blocarea replicării virale într-o anume etapă a ciclului de multiplicare intracelulară (vezi **tabelul nr. 67).** Unele sunt în diverse faze de cercetare, în timp ce altele au intrat deja în patrimoniul terapeutic. Majoritatea se confruntă cu inconvenientul unei toleranțe deficitare – mai ales în administrarea îndelungată, ducând la apariția unor efecte adverse redutabile sau la instalarea rezistenței virale.

Tabelul nr. 67 – Etapele replicării HIV și acțiunea unor preparate antiretrovirale

Etapa de replicare	Posibilități terapeutice
1. Atașarea virusului de receptorii CD.4 ai celulei gazdă	– receptori CD.4 solubili – Dextran sulfat și alți polisulfiți – Polisulfonați, policarboxilați și polihidrocarboxilați – Anticorpi monoclonali – Imunadezină și compușii CD.4 – albumină – Acidul tannic și lovonoizi
2. Desfacerea virusului și eliberarea în celulă a genomului viral	– Hypericin – biciclami (JM 2763 și JM 3100)
3. Transcripția inversă	– inhibitori ai reverstranscriptazei analogi nucleotidici (AZT, DDI, DDC, 3TC, D4T, FTC și FddCIUrd) și nucleozizii fosfați aciclici – nonnuclezidici (Foscarnet, Nevirapina, Delavirdina, Lovirid)
4. Autodegradarea RNA	– Vanadium complex
5. Sinteza DNA dublu catenar	
6. Migrarea în nucleu	
7. Integrarea în nucleu	– inhibitori de integrare (ribozymi)
8. Transcrierea virală	– oligodeoxinucleotide antisens
9. Activarea virusului	
10. Transcripția virusului	– Mutante transdominante (gene mutante inactive dar capabile de a perpetua replicarea normală a viruslui)
11. Sinteza proteinelor virale	– oligonucleotide antisens (GLQ 223, GEM–91 etc.)
12. Glicozilarea	– Castanospermina, MDL-28.574, N Butyl DNJ etc.
13. Maturarea proteinelor (clivajul poliproteinei HIV)	– inhibitori de proteaze (Saquinavir, Indinavir, Ritonavir și Nelfinavir)
14. Asamblarea virusului	– analogi ai acidului myristic
15. Eliberarea virusului	– Interferon alpha, Hypericin, roz-ben gal și analogi ciclosporinici non-imun-supresori

Primul preparat descoperit și intrat în 1987 în terapeutică a fost ZIDOVUDINA (cunoscută și ca AZT, Azidotimidină sau *Retrovir),* urmat la scurt timp și de alte preparate cu acțiune similară din categoria analogilor de nucleotide (DDI și DDC, apoi – mai recent – 3TC și D.4.T și – ultimul – AFTC), iar din 1996 au apărut și inhibitorii de proteaze virale.

Continuă însă cercetarea cu asiduitate a unor noi clase de produse, inclusiv a unor mijloace de acțiune biologică care să poată deplasa locul acțiunii de la „câmpul de luptă" intracelular la etapele predecesoare penetrării virusului și chiar de creștere a rezistenței la infecție.

Perspectivele acestor posibilități terapeutice azi în curs de cercetare sunt enunțate în **tabelul nr. 68.**

Zidovudina rămâne și azi *principalul inhibitor de reverstranscriptază*, având – față de celelalte preparate, o serie de avantaje:

– toleranță superioară pe termen lung;

– difuziune mai bună în țesuturi (penetrează și în SNC în proporție de 60%);

– induce rezistență în măsură relativ mai mică decât alte preparate similare.

Efectele terapeutice se sprijină pe scăderea antigenemiei p24 (și, probabil, și a numărului de copii virale) concomitent cu creșterea consecutivă a numărului de celule CD.4/mmc., ceea ce duce la:

– prelungirea perioadei de evoluție asimptomatică;

– scăderea frecvenței infecțiilor oportuniste;

– ameliorarea calității vieții pacienților în faza de SIDA – fără însă a prelungi semnificativ durata de supraviețuire a acestora;

– scăderea riscului de infecție materno-fetală și – posibil – și a riscului de infecție post-accident la personalul sanitar.

Doza activă și schema de administrare = 200 mg de 3 ori pe zi (la adult) – în diverse formule de terapie asociată (triplă sau dublă), doza minim activă fiind de 300 mg/zi (în cazul copiilor). ***Nu se va administra niciodată în monoterapie.***

Efectele adverse sunt multiple:

– hematologice (cele mai frecvente) – leucopenie, anemie – obligând la întreruperea administrării la pragul de 1.500 leuc./mmc sau de 750 neutrofile/mmc și de 7,5 g hemoglobină %;

– neurologice – inclusiv polimiozită;

– pigmentarea unghiilor.

Indicațiile administrării:

– **terapeutic** – tuturor persoanelor infectate HIV, indiferent de faza evolutivă, în discuție fiind încă doar posibilitatea reținerii de la terapie la persoanele cu peste 500 celule CD.4/mmc și cu un număr foarte mic de copii RNA/ml – sub 1000/ml (vezi și **tabelul nr. 68)**

– **profilactic** – pentru protecția nou-născuților din mame seropozitive, când se va administra gravidelor respective în ultimul trimestru de sarcină;

– posibil – postaccident de inoculare la personalul sanitar (eficiență încă nedovedită) în administrare de 6 luni.

Didanozina (Di-deoxi-inosina, D.D.I., *Videx)* este tot un inhibitor analog nucleozidic de reverstranscriptază cu efecte similare, dar inferior Zidovudinei prin:

– difuziune în țesături mai slabă (în SNC pătrunde doar 20%);

– resorbție slabă din tubul digestiv (30–40%);

– toxicitate pancreatică și nervoasă (32%) și intoleranță gastro-intestinală relativ rapidă;

Doza activă recomandată = 100–300 mg de 2 ori pe zi;

Schemă de administrare – niciodată singură, se asociază cu alt preparat – cel mai frecvent cu AZT.

Zalcitabina (Di-deoxi-citidina, D.D.C., *Hivid)* – inhibitor de reverstranscriptază de tip analog de nucleozid, cu o poziție intermediară între DDI și AZT, având o mai bună resorbție, dar difuziune în țesuturi la fel de redusă ca și DDI (în SNC doar 20%). Pe lângă intoleranță digestivă, poate determina stomatite și – încă și mai frecvent (30–35%), neuropatii periferice care obligă la întreruperea administrării.

Doza activă = 75 mg de 3 ori pe zi;

Indicată în asocieri – mai ales cu AZT în scheme de biterapie sau triterapie la adulți – asociație preferată de unii autori. Nu se administrează în monoterapie și nici la copiii sub 13 ani.

Lamivudina (3TC, *Apivir)* – în aceeași categorie de inhibitor analog nucleozidic de reverstranscriptază (di-deoxi-thio-cytidină), are activitate antivirală și față de virusul hepatitic B. Suferă de aceeași limite (difuzare slabă tisulară – doar 10% în SNC, efecte adverse pancreatice și intoleranță digestivă).

Doza activă recomandată este de 150 mg de 2 ori pe zi.

Indicată în asocieri. Până la ora actuală nu există experiență terapeutică suficientă pentru a se trage concluziile corespunzătoare. Câteva studii controlate recomandă asocierea ca biterapie cu AZT sau în triplă asociere și cu un inhibitor de protează.

Este considerat ca preparat de rezervă, util în situații de ineficiență sau intoleranță a altor preparate similare.

Stavudina (d4T, *Zerit,* di-deoxitimidină) – inhibitor analog nucleozidic de reverstranscriptază, introdus recent în terapie, are o poziție încă în studiu, asemănătoare precedentului. Difuzează tisular mai bine (în SNC până la 40%).

Doza activă este în funcție de greutatea corporală: de 2 ori/zi câte 30 mg (sub 60 kg) sau 40 mg (la peste 60 kg). Poate da intoleranță digestivă și neuropatie periferică (deși mai rar, la 15–20% dintre bolnavi).

Indicații – preparat de rezervă, se recomandă în cazuri de ineficiență sau intoleranță la alte asocieri.

II. Inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază sunt inferiori analogilor nucleozidici, având și o eficiență mai redusă și un potențial toxic mai mare. Formează obiectul unor cercetări asidue privind diversele formule de asocieri terapeutice alternative, mai ales în fazele avansate de evoluție a bolii.

III. Inhibitori de proteaze au intrat în terapeutică după 1996. Experiența este încă redusă, astfel că recomandarea unuia sau altuia dintre preparate este încă supusă unei doze de relativitate. Toate sunt recomandate ca parteneri de triplă sau quadruplă asociere, împreună cu 2(3) inhibitori de reverstranscriptază.

Aceste preparate sunt:

Saquinavir *(Invirase)*, în doze de 600 mg de 3 ori/zi, are o resorbție slabă din tubul digestiv (doar 4%) și o difuziune slabă în SNC; dă intoleranță digestivă și relativ puține efecte adverse. Nu este recomandat copiilor sub 13 ani.

Nelfinavir pare preparatul cel mai bine primit de copii (sub formă de pudră poate fi amestecat în alimente), deși sub vârsta de 2 ani nici unul dintre aceste preparate nu este recomandat.

Nu s-a precizat încă doza optimă eficientă.

Ritonavir *(Norvir)* în aceeași doză de 600 mg de 3 ori/zi, cu o resorbție intestinală mult mai bună (până la 90%), dar la fel de slab difuzibil tisular. Nu pare superior precedentului. Poate fi administrat la copii sub formă lichidă, ca primă alternativă în cazul ineficienței nelfinavirului.

Indinavir *(Crixavir, Crixivan)* se administrează câte 800 mg de 3 ori pe zi – cu resorbție bună din tubul digestiv (70%), dar are aceeași difuziune tisulară slabă. Deși poate determina intoleranță digestivă și unele efecte adverse, toleranța în administrări de durată pare mai bună decât a precedentelor. Nu este acceptat în terapia pediatrică, decât ca alternativă de rezervă la copii mari.

IV. Alte posibilități terapeutice actuale și de perspectivă

Cele mai multe cercetări actuale țintesc ameliorarea și perfectarea unor noi căi de abordare a lanțului de transformări proprii replicării virale în nucleul celulei gazdă. În același timp, se caută cu asiduitate noi posibilități de control biologic al procesului infecțios, inclusiv elaborarea de vaccinuri **(tabelul nr. 68).**

Tabelul nr. 68 – Direcții de cercetare în abordarea procesului infecțios HIV

- ***Scăderea infecțiozității virusului,*** prin inhibarea în celulă a glicozilării gp. 120 și gp. 41
- ***Inhibarea eliberării virionilor noi*** din celula infectată (prin Interferon-a, antithiolați)
- ***Blocarea receptorilor și coreceptorilor virali*** (Prin b-chemokine *naturale* eliberate în organism sub acțiunea unor citokine naturale proinflamatorii – Interleukinele 1 și 2, TNF-α și IFNγ, ca și a unor lipopolizaharide bacteriene, sau prin folosirea directă a unor chemokine *sintetice*, a unor substanțe ce leagă competitiv receptorii virali, a anticorpilor specifici monoclonali solubili etc.)

- ***Reechilibrarea citokinică*** – știind că dezechilibrul („shift") indus de HIV (care infectează predominant celulele T.h.2 în detrimentul T.h.1) este adâncit de infecțiile intercurente oportuniste. *Reechilibrarea acestui raport ar împiedica extensia infecției virale.* Se încearcă:
  - citokine naturale tip T.h.1;
  - citokine sintetice tip T.h.1;
  - preparate cu rol modulator (Thalidomida, pentoxifilina, rolipram, peptida T);
- ***Terapia de prevenire a apoptozei*** (morții celulare programate);
- ***Blocarea replicării HIV prin folosirea terapeutică a CAF*** (Limfocit T.8 Cell Antiviral Factor) care inhibă procesele de transcripție a acidului nucleic.
- ***Imunoprofilaxia infecției*** – prin vaccinuri:
  - vaccin cu HIV viu atenuat (cercetări avansate; prezintă riscul de apariție în celulă de mutante agresive);
  - vaccin cu HIV integrat, omorât – cu imunogenitate slabă;
  - vaccin preparat din proteinele de înveliș ale HIV – slab imunogen;
  - vaccin cu polipeptide sau subunități **sintetice** similare celor din anvelopa HIV(în faze avansate de lucru – cu rezultate bune);
  - vaccin din proteine interne ale nucleului HIV (p24, p18 și subunitatea HPG. 30) experimentat în SUA și Anglia;
  - vaccin *recombinnt prin recurgerea la vectori* (virusuri nevirulente);
  - vaccin DNA-recombinant (folosirea unei plasmide extrase din *E. Coli).*

B. Strategia terapeutică și schemele recomandate

Deși literatura abundă în informații terapeutice, încă nu s-a ajuns la un consens deplin privind tratamentul infecției HIV, în ciuda accepțiunii generale că **tratamentul trebuie început cât mai devreme.**

Argumentele în favoarea acestei orientări terapeutice moderne pornesc de la date teoretice (odată cu descoperirea că virusul nu parcurge o perioadă inițială de latență, cum se credea până de curând, situație în care o terapie precoce ar fi părut sortită eșecului în absența unor procese de replicare virală) și practice, pe studii tot mai numeroase pe grupuri mari de pacienți tratați cu diverse scheme terapeutice.

Astfel, sunt încă puse în balanță avantajele unei terapii precoce.

Avantajele ar fi:

– tratamentul precoce surprinde o populație virală mult mai omogenă:

– nu au apărut încă mutantele spontan rezistente la terapia antiretrovirală (situație ce caracterizează stadiul de SIDA);

– preparatele antiretrovirale nu induc, ci **selectează** tulpinile rezistente deja apărute, deci o terapie precoce poate evita sau întârzia acest fenomen, mai ales în cazul asocierilor medicamentoase;

– posibilitatea realizării unui **sinergism de acțiune antivirală** cu sistemul imun propriu încă potent, cu șanse de eficiență terapeutică mai mari;

– nivelul celulelor CD.4 poate fi controlat mai ușor în condiții de tratament precoce, înaintea distrugerii arhitectonicii ganglionilor limfatici.

Dezavantajele – sau dificultățile tratamentului precoce țin de mai mulți factori:

– din cauza riscului de efecte adverse posibile în cazul terapiilor prelungite, se poate ajunge la situația de epuizare a arsenalului terapeutic tocmai în perioada cea mai necesar a fi tratată (faza simptomatică a bolii);

– costurile mari și foarte mari, direct proporționale cu numărul asocierilor și durata administrării (a nu se uita că se adaugă și terapia manifestărilor secundare, oportuniste). Schema de triplă asociere depășește în prezent costul de 12.000 dolari SUA/an;

– cooperarea redusă a unor pacienți privind respectarea riguroasă a indicațiilor terapeutice (greu de suportat în condițiile de sănătate aparentă a fazei asimptomatice), fapt ce atrage scăderea eficienței (terapii intermitente), apariția rezistenței și chiar a efectelor adverse, toate depreciind calitatea schemei terapeutice.

Deziderate – din dorința găsirii celor mai bune soluții terapeutice s-a ajuns la recomandarea ca tratamentul anti-retroviral să fie:

– obligatoriu asociat (se interzice monoterapia);

– în asociere să intre cel puțin două preparate inhibitoare de reverstranscriptază – cazul biterapiei, preferabil triterapie, și cu un preparat antiprotează virală;

– schema să fie adaptată evoluției biologice, în condiții de monitorizare a nivelului celulelor CD.4 și (în măsura posibilului) a numărului de copii replicative ARN viral (vezi **tabelul nr. 69);**

– în cazul instalării unor efecte adverse sau a intoleranței la unul dintre preparatele asociate *nu se va întrerupe terapia,* ci se recomandă înlocuirea celor folosite și compromise cu altele de rezervă.

Tabelul nr. 69 – Strategia terapeutică antiretrovirală în funcție de indicatorii biologici

Stadiul clinic	celule CD.4/mmc.	Nr. copii ARN/ml	Terapia
Asimptomatic	>500/mmc<	10.000/ml	abținere?
		>10.000/ml	biterapie
	200–500/mmc	indiferent	biterapie
	100–200/mmc	<30.000/ml	biterapie
		>30.000/ml	triterapie
	<100/mmc	indiferent	triterapie
Simptomatic	indiferent	indiferent	triterapie

Formulele de asociere cel mai des recomandate până în prezent sunt:

• **biterapia** inițială AZT cu DDI sau AZT cu DDC

(asocierea AZT cu 3TC pare suboptimală, permițând selecția rapidă a rezistenței – în circa 3–4 luni)

• Triterapia AZT cu DDI (sau DDC) plus Indinavir (Saquinavir, Ritonavir) la adulți, Nelfinavir la copii.

Terapia inițială poate fi modificată:

• înlocuirea de necesitate a unor parteneri de asociere în caz de:

– ineficiență clinică sau biologică (creșterea numărului de copii ARN, scăderea CD.4/mmc);

– toxicitate (hematologică, pancreatică sau nervoasă);

– intoleranță.

În aceste situații se tatonează toleranța altor preparate – mai ales a inhibitorilor nonnucleozidici de reverstranscriptază);

• restrângerea terapiei în cazurile fericite în care s-a reușit scăderea până aproape de pragul detectabil a numărului de copii replicative a HIV și remisiunea numărului CD.4) – cu continuarea monitorizării acestora la intervale de 3–6 luni și, mai ales, revenirea la terapii complexe în cazul unor suprainfecții.

În România au luat ființă, în vederea unei mai bune coordonări pe plan național a luptei anti-SIDA:

– un organism de supraveghere a SIDA pe lângă MS (Comisia Națională SIDA) cu atribuții de for auxiliar de supraveghere epidemiologică, coordonare și control;

– un grup de specialiști (în principal de cadre universitare din specialitatea de boli infecțioase și epidemiologice) cu atribuții de for metodologic, de orientare terapeutică – în conformitate cu recomandările și cercetările actuale internaționale.

43.11. TRATAMENTUL INFECȚIILOR OPORTUNISTE ȘI A ALTOR MANIFESTĂRI SECUNDARE

De la bun început trebuie precizat faptul că terenul profund deficient imun ridică mari probleme terapeutice pentru toate aceste infecții, care:

– evoluează deseori atipic, cel mai frecvent sever, cu tendință marcată invazivă, către diseminare viscerală;

– au tendință marcată la recidivă curând după încetarea tratamentului – deseori obligând la menținerea unor terapii „de consolidare" de lungă durată – uneori pe viață;

– deseori se suprapun și evoluează concomitent mai mulți agenți infecțioși oportuniști;

– obligă uneori la asocieri medicamentoase pentru a evita eșecurile terapeutice și apariția de tulpini rezistente (cazul infecțiilor bacteriene, fungice);

– au evoluție mult mai lent regresivă sub tratament.

43.11.1. Tratamentul infecțiilor virale

Infecțiile cu virus herpes simplex se tratează cu **Acyclovir** *(Zovirax)* p.o. 1 g/zi (200 mg de 5 ori/zi) sau chiar i.v. în cazurile severe (15–30 mg/kg/zi în 3 perfuzii/zi) pe o durată minimă de 2 săptămâni cu o terapie ulterioară de întreținere de 600–800 mg/zi în 4 prize orale – practic pe viață.

Ca alternativă se poate încerca **Vidarabina** (Ara-A) i.v. în doză de 15 mg/kg/zi, timp de 10 zile (terapia de întreținere nu este recomandată pentru că induce reistență).

Infecția cu virus varicelo-zosterian se tratează tot cu **Acyclovir** i.v. în doză mai mare (30–40 mg/kg/zi) timp de 10–14 zile, Dacă recidivează, se va institui după tratament o profilaxie a recidivelor cu Acyclovir p.o. câte 200 mg de 5 ori/zi – pe o durată indefinită.

Ca alternativă s-au încercat **Foscarnet** 40 mg/kg de 3 ori/zi timp de 10 zile – cu toxicitate mai mare – nu se pretează la profilaxie de durată a recidivelor.

Infecția cu virusul citomegalic se tratează cu **Ganciclovir** i.v. în doză zilnică de 10 mg/kg – în 2 perfuzii lente/zi timp de 21 zile sau direct în corpul vitros câte 300 micrograme de 2 ori/săpt, timp de trei săptămâni. Se pot asocia factori de creștere leucocitară (G–CSF sau GM–CSF), din cauza marii toxicități hematologice. Utilitatea unei profilaxii continue a recidivelor cu **Ganciclovir** oral 3 g/zi este încă în stadiu – la cazurile cu CD.4 sub 100/mmc și viremie CMV dovedită.

Ca alternativă, unii autori recomandă asocierea (sau înlocuirea) cu **Foscarnet** 200 mg/kg/zi i.v. în 2 perfuzii lente/zi timp de 21 zile.

43.11.2 Infecțiile bacteriene

Infecțiile cu pneumococi și **Haemophilus** – pneumonii – mai ales recidivante și severe, și meningite purulente, septicemii (rar) se vor trata cu asocieri sinergice de două antibiotice **Augmentin** sau cefalosporine de gen. a II-a sau a III-a cu un aminoglicozid – respectiv **Gentamicină** sau **Amikacină** – în dozele uzuale pe o perioadă de 14 zile, iar pentru *Haemophilus* chiar 21 de zile. Nu necesită tratament de întreținere pentru profilaxia recidivelor.

Infecțiile cu *salmonelle non tifoidice* – mult mai frecvente în țările sărace, africane în special, îmbracă forme sistemice – septicemice; se tratează cu betalactamine (**Augmentin, Unasin),** cu chinolone **(Pefloxacină** sau **Ciprofloxacină**) sau cefalosporine de generația a II-a. **Cloramfenicolul** nu se recomandă de elecție din cauza riscurilor de efecte adverse hematologice.

Infecțiile cu micobacterii

Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară se tratează cu patru preparate tuberculicide **(HIN** 5 mg/kg o dată pe zi, **Rifampicină** 10 mg/kg o dată pe zi, **Etambutol** 20 mg/kg/zi, **Pirazinamidă** 20–30 mg/kg/zi) – sau asocierile moderne **Rifater** (HIN, Rifa și Pirazinamidă) sau **Rifinah** (HIN și Rifa), având ca alternative **Streptomicina** 15 mg/kg/zi – nu mai mult de 1 g/zi și nu mai mult de o lună, **Rifabutin** (300–600 mg/zi), **Ciprofloxacină** sau **Ethionamidă** în situații de germeni resistenți.

Schemele și durata administrării vor fi adaptate evoluției și în concordanță cu normele în vigoare.

Infecțiile cu micobacterii atipice intracelulare se tratează cu azalide (**Claritromicină** 1 g de 2 ori/zi, **Azythromicină** 1 g/zi) în asociere cu **Etambutol** 20 mg/kg/zi, **Clofazimină** 100–200 mg/zi și **Amikacină** 750 mg/zi – maxim 1 lună – în scheme asociate de 3 sau 4 preparate concomitent.

Durata este în funcție de evoluție, între 6 și 12 luni.

Ca alternativă poate fi folosită și **Ciprofloxacina.**

Este recomandată continuarea unei terapii cronice de profilaxie a recăderilor, cu **Rifabutin** 300 mg/zi sau cu **Claritromicină** 1 g/zi.

43.11.3. Infecții fungice

Candidozele profunde (esofagiană, bronhopulmonară) și sistemice (septicemii, meningite) se tratează cu derivați de imidazoli cu bună resorbție de tip **Ketoconazol** *(Nizoral, Sostatin)* pentru formele mai ușoare – în doză de 200–400 mg/zi p.o. la adult (5–10 mg/kg/zi la copil) pe timp indefinit, iar cele sistemice cu **Fluconazol** *(Diflucan, Triflucan)* în doză de 200–400 mg/kg/zi i.v. timp de 6 săptămâni – cu doză perpetuă de întreținere de 100 mg/zi în scopul profilaxiei recăderilor.

Mai recent se folosește **Itraconazol** *(Sporanox)* câte 400 mg/zi p.o. și terapeutic și ca doză de întreținere.

Criptococcoza nu răspunde la imidazoli. Se va recurge la **Amfotericină B** în doze lent progresive i.v. 0,4–0,6 mg/kg/zi (sau la preparatele moderne lipozomale mult mai bine tolerate) asociată cu **Flucitozină** *(Ancotil)* 150 mg/kg/zi – timp de 6 săptămâni. Pentru profilaxia recidivelor s-ar putea încerca **Fluconazol** zilnic 100–200 mg sau **Amfotericină B** i.v. o dată pe săptămână.

Histoplasmoza se tratează cu aceeași schemă de **Amfotericină B** (Fluconazolul este încă în studiu). Profilaxia recidivelor se poate face cu **Ketoconazol** zilnic 400–800 mg/zi p.o. sau cu **Fluconazol** 100–200 mg/zi – p.o. sau chiar cu **Amfotericină B** i.v. săptămânal.

43.11.4. Infecții cu protozoare și metazoare

Pneumocistoza – se tratează cu **Cotrimoxazol** i.v. (posibil și p.o.) timp de 14–21 de zile în doză de 20 mg. Trimetroprim/kg/zi (în primele 6–7 zile asociindu-se și corticoterapie) și continuându-se apoi cu o doză de întreținere de 2 comprimate/zi la adult sau jumătate din această doză la copii.

Ca alternative se poate recurge la **Pentamidină isetionat** i.v. (4 mg/kg/zi) sau în aerosoli (4–8 mg/kg/zi timp de 21 zile, cu întreținere prin administrtare o dată la 2–4 săptămâni în aerosoli 8 mg/kg/zi; se mai poate folosi **Dapsona asociată cu Pirimetamină** (50 mg, respectiv 25–50 mg zilnic) sau preparatul **Atovaquone,** câte 750 mg de 3 ori pe zi.

Toxoplasmoza (cerebrală) – se recurge la **Pirimetamină**, 50–75 mg/kg/zi, asociată cu **Sulfadiazină** (4–8 g/zi) și cu **acid folinic,** 10 mg/zi sau 50 mg de 2 ori pe săptămână – în cură indefinită, dar cu scăderea la jumătate a dozelor la 8 săptămâni de la începutul terapiei.

Ca alternative, se folosesc asocierile de **Pirimetamină** 50–75 mg/zi cu **Dalacină** 2,4–3,6 g/zi sau **Pirimetamină** cu **Dapsonă** 50 mg sau antibioticele **Claritromicină** 1 g/zi cu **Doxiciclină** 200 mg/zi.

Isosporiaza răspunde la **Cotrimoxazol** 4 cp./zi timp de 14–21 zile sau la asocierea de **Pirimetamină** 50–75 mg/zi cu **acid folinic** 20–50 mg/săptămână.

Tratamentul de întreținere nu este obligatoriu, dar se poate recurge la **Cotrimoxazol** (zilnic 2 cp.), la **Fansidar** 1 cp/săpt. sau la asocierea de **Pirimetamină** cu **acid folic** o dată pe săptămână.

Criptosporidiaza nu are tratament eficient – dar se poate încerca cu **Spiramicină** *(Rovamicină)* 3–4 g/zi sau cu **Eritromicină** 2 g/zi sau cu asocierea de **Chinină** 1 g/zi cu **Clindamicină** 1.200 mg/zi – toate în administrări fracționate la 6 ore.

Strongiloidoza extraintestinală – cu derivați de imidozoli – respectiv cu **Tiabendazol** 50 mg/kg/zi (împărțite la 12 ore) sau **Mebendazol** 300 mg/zi (tot în 2 prize) timp de 5–7 zile. Tratamentul se va repeta după 2–4 săptămâni.

43.11.5. Cancerele vor fi tratate corespunzător în servicii de specialitate.

O poziție particulară ocupă sarcomul Kaposi. Sub 5 determinări cutaneomucoase, de obicei nu se iau măsuri terapeutice. În cazul unei diseminări mai ample se poate încerca un tratament cu alpha-Interferon, cu citostatice și chiar cu Rongen-terapie sclerozantă.

43.12. PROFILAXIA

Infecția cu virusul HIV este exemplul ideal pentru concretizarea celor trei forme principale de profilaxie:

– profilaxia primară – prevenirea infecției;
– profilaxia secundară – prevenirea agravării și complicațiilor;
– profilaxia terțiară – prevenirea evoluției letale.

Profilaxia primară cumulează toate măsurile destinate prevenirii infecției.

Rezervorul de infecție, cel puțin până în prezent, *nu poate fi eradicat.* În unele părți ale lumii s-au luat măsuri de izolare forțată a celor infectați în lagăre speciale, dar fără nici un rezultat. Principalul neajuns – strict din punct de vedere epidemiologic, nemaivorbind de încălcarea grosolană a drepturilor omului, constă în faptul că această izolare a intrat în funcțiune după depistarea cazului – existând cu probabilitate încă foarte mulți pacienți contagioși, dar încă seronegativi, sau chiar pacienți seropozitivi care au scăpat screeningului.

Receptivitatea la infecție – la fel, nu este încă posibil a fi modificată până în prezent.

Singurele măsuri ce pot controla într-o oarecare măsură procesul epidemiologic sunt cele ce se adresează *căilor de transmitere a infecției.* În această direcție se recurge la măsuri nespecifice:

1. *În scopul diminuării riscului de transmitere a virusului prin sânge și produse de sânge:*

– centrele de recoltare au fost dotate în toată țara cu aparatură și reactivi de depistare a pacienților seropozitivi (prin metode ELISA diverse și Western blott). Pot scăpa acestui control pacienții cu potențial contagios, dar încă seronegativi – aflați în primele 3–6 luni de la infecție;

– restrângerea la maximum a recomandărilor de transfuzii de sânge, fiind permise doar în situații de risc vital (se evită transfuziile „de lux");

– se recomandă ca un pacient să primească – pe cât posibil, sânge de la un singur donator, evitându-se la maximum amestecul de produse de la mai mulți donatori;

– în cazul intervențiilor chirurgicale intens sângerânde programate, se recomandă acumularea din vreme a unei cantități de sânge necesar chiar de la pacientul în cauză, cu păstrarea la freezing până la intervenție (autotransfuzie);

– în multe țări se preconizează folosirea unor preparate sintetice înlocuitoare de sânge (compuși capabili să lege reversibil oxigenul și să-l elibereze la fel de ușor doar prin jocul presiunilor parțiale în soluție).

2. *Transmiterea parenterală prin instrumentar contaminat* poate fi controlată prin:

– folosirea de materiale de unică folosință (seringi, ace, lame de bisturiu etc.), atât în unități sanitare, cât și în ambulator (mai ales în cazul tratamentelor la domiciliu). Personalul sanitar va folosi în permanență materiale de protecție în contactul cu pacienții (mănuși, eventual mască, halat de protecție – și acestea de unică folosință ori de câte ori este posibil);

– materialele sanitare condamnate la folosință repetată (aparatură, ace speciale de biopsii etc.) trebuie să fie riguros sterilizate prin autoclavare, căldură uscată sau dezinfectante moderne, active pe HIV – gen clorhexidină, hipoclorit de Na 1/10, glutaraldehidă 2%, formol 0,5%, apă oxigenată 6%;

– tocmai din cauza riscului de control insuficient al tratamentelor ambulatorii se recomandă **renunțarea la tratamentele injectabile,** atât în spitale, cât și după externare;

– în țările cu o proporție mare de toxicomani i.v. se asigură eliberarea gratuită a materialelor de unică folosință în schimbul celor folosite și se duce o campanie asiduă de educație sanitară împotriva folosirii în comun a acelorași materiale;

– educația sanitară susținută împotriva proliferării – mai ales în rândurile tineretului – a tatuajelor, implantării de cercei (în urechi, nas, buze, organe genitale), ca și împotriva oricăror obiceiuri ce comportă risc de sângerare (ras, manichiură, pedichiură) cu instrumentar împrumutat de la alte persoane;

– cu deosebire în colectivitățile de copii, este necesar să se acorde cât mai repede primul ajutor calificat în cazul rănilor sângerânde – pentru a preveni riscul de contaminare la celelalte persoane;

– măsurile recomandate postaccident de inoculare (la personalul sanitar dar nu numai) constau în:

– forțarea unei sângerări prelungite la locul înțepăturii;

– spălarea prelungită cu apă și săpun;

– desinfectare locală riguroasă cu una dintre substanțele citate pentru sterilizarea instrumentarului;

– folosirea de AZT nu conferă certitudine.

3. *Transmiterea sexuală* – reprezintă modalitatea încă *cel mai greu de controlat.* Se fac eforturi de educație sanitară prin mass-media, prin prelegeri și conferințe în școli și în alte colective de tineri, prin dezbateri în direcția:

– evitării contactelor sexuale întâmplătoare („aventurilor");

– folosirii de protecție mecanică (prezervativ) în cazul contactului sexual de orice natură – în cazul unor noi parteneri, necunoscuți din punct de vedere al stării de sănătate:

– combaterea prostituției și a practicii partenerilor sexuali multipli;

– controlului periodic riguros a prostituatelor cunoscute (și autorizate în multe țări);

– educație sanitară și civică a persoanelor seropozitive asupra modalităților de transmitere și conștientizarea lor pentru a proteja pe cei cu care vin în contact.

4. *Transmiterea verticală* – materno-fetală – se va controla prin:

– screeningul serologic obligatoriu al tuturor gravidelor odată cu luarea în evidență;

– recomandarea de teste serologice încă din vreme, cu ocazia certificatului prenupțial;

– tratamentul cu AZT pe durata ultimului trimestru de sarcină a scăzut cu 4/5 riscul transmiterii virusului la făt, atât prenatal cât și perinatal;

– evitarea alăptării de către mamele seropozitive. Se poate trece peste această cerință doar în condiții de mare sărăcie, când nu există posibilitatea asigurării hrănirii alternative (cazul țărilor sărace africane).

Profilaxia secundară a infecțiilor oportuniste și evoluției spre agravare devine posibilă prin:

– tratamentul precoce antiretroviral, care previne sau întârzie deprecierea capacității de apărare la infecții;

– evitarea – în cazul copiilor, la care majoritatea acestor infecții oportuniste sunt primoinfecții, a contactelor cu risc de infecție;

– administrarea periodică la copii de gammaglobuline intravenoase (lunar câte 200–400 mg/kg/corp);

– vaccinarea preventivă conform calendarului vârstei sau în caz de necesitate, în toată perioada asimptomatică de evoluție (nu au contraindicații absolute nici chiar vaccinurile cu virus viu atenuat). Singurul vaccin contraindicat este BCG la nașterea copiilor din mame seropozitive, cu eventuala decizie de vaccinare după vârsta de 18 luni, în cazul în care se dovedește că sugarul nu este infectat.

Nu se va efectua vaccinare BCG la cei infectați, indiferent de vârstă.

Pentru pacienții asimptomatici și cu CD.4 peste 400/mmc, se poate recomanda vaccinare antitifică cu germeni atenuați sau antiamaril (în cazul deplasărilor în zone endemice). Sub acest nivel vaccinarea este contraindicată.

Utilitatea vaccinărilor trebuie bine judecată, știind că după fiecare stimulare antigenică (prin vaccinare) are loc o „biciuire", o sporire a încărcăturii virale în circulație, cu risc de accelerare a evoluției infecției VIH către decompensare:

– pentru unele infecții severe (pneumocistoza, tuberculoza ș.a.) se recomandă profilaxia lor specifică la pacienții cu un nivel avansat de deficiență imună, măsurat prin încărcătura virală mare și numărul scăzut de celule CD.4/mmc.

Profilaxia terțiară a fost deja prezentată – constă în tratamentul complex al tuturor manifestărilor patologice din faza de SIDA – inclusiv cu tratamentele de întreținere ce previn recidivele acestora.

Infecția HIV nu se spitalizează obligatoriu. Pe parcursul perioadei de infecție asimptomatică – și de multe ori și în cazurile de afectare ușoară din perioada simptomatică inițială, pacientul își poate duce o viață normală în familie și societate.

Spitalizarea poate fi motivată de:

– necesitatea unor investigații diagnostice;

– tratamente periodice sau de întreținere (se recomandă serviciile cu paturi „în regim de zi" sau chiar de tip dispensar);

– apariția unor decompensări sau infecții intercurente severe, în vederea unui tratament corespunzător. În funcție de specificul acestor complicații, pacientul va fi internat în orice serviciu cu paturi de profil (chirurgical, pediatric, stomatologic, hematologic, neurologic, pneumologic, ATI sau de boli infecțioase).

Pe perioada spitalizării se va asigura luarea tuturor măsurilor de izolare și de protecție a personalului expus la risc (personal mediu și de îngrijire necalificată, medici, personal de laboratoare etc.). Efectele contaminate ale pacientului vor fi arse (se recomandă, mai ales la copii, lenjerie specială de unică utilizare ce poate fi degradată) sau se va asigura o desinfecție riguroasă a acestora.

La cerere insistentă, pacienții muribunzi pot fi luați de familie în îngrijire la domiciliu, asigurându-se și în aceste cazuri instruirea necesară și protecția celor care vin în contact apropiat cu pacientul.

Postmortem, aceleași măsuri de protecție se recomandă și celor care pregătesc cadavrul (îmbălsămarea, toaleta etc.) și se va asigura dezinfecția terminală a spațiului eventual contaminat.

Capitolul 44

MALARIA

Autori: dr. Ștefan Dumitru
dr. Marian Vasile
dr. George Bădiță
Prof. dr. M. Chiotan

44.1. Generalități. Istoric. Definiție.

Malaria este cea mai importantă boală parazitară a omului, afectând aproximativ 500 milioane de oameni și cauzând decesul a 3 milioane anual, fiind transmisă prin înțepătura țânțarilor aparținând genului *Anopheles*. Este datorată unor protozoare din clasa *Sporozoare* – genul *Plasmodium*. Numele de *malarie* (boala de „aer rău") este de origine italiană, fiind adoptat în terminologia anglo–saxonă, avându–și originea în observații empirice foarte vechi asupra legăturii dintre boală și zonele mlăștinoase (unde se dezvoltau, de fapt, vectorii), termenul francez *paludism*, ca și cel popular românesc de „friguri de baltă" având originea în aceleași observații empirice.

Primele descrieri ale bolii datează din antichitate și tot de atunci datează și anumiți termeni folosiți și astăzi (febra terță, cuartă). Parazitul a fost descoperit de Laveran în 1880, la sfârșitul secolului trecut fiind descrise și ciclul sexuat al parazitului și rolul țânțarului în transmiterea malariei, studiul exoeritrocitar fiind elucidat în 1948. În deceniul al treilea al secolului nostru apare primul antipaludic de sinteză (plasmochinul și, ulterior, mepacrina, datorate școlii germane), după ce, cu un secol mai înainte, Pelletier și Caventou izolaseră chinina din coaja arborelui de Chincona succirubra.

Deși a fost eradicată în America de Nord, Europa și Rusia, și în ciuda eforturilor uriașe depuse pentru controlul bolii, se constată în prezent o resurgență a bolii, problemă la care se adaugă răspândirea rezistenței la antimalarice a parazitului și dezvoltarea rezistenței la insecticide a vectorilor.

44.2. Etiologie

Malaria este determinată de protozoare aparținând clasei *Sporozoare*, familia *Plasmodidae*, genul *Plasmodium*. La om sunt implicate patru specii: *Plasmodium vivax, P. ovale, P. malariae* și *P. falciparum* și, se pare, ocazional (foarte rar), alte specii, care dau boala la *animale (P. knowlesi, P. cynomolgi, P. brasilianum)*, astfel justificându-se supravegherea zonelor unde paludismul simian persistă, deși cel uman a fost eredicat. Sunt protozoare cu parazitism intracelular, cu multiplicare asexuală (schizogonică) la om și sexuală (sporogonică) la vector.

Ciclul biologic

Parazitul malaric are 3 cicluri distincte de multiplicare: ciclul exoeritrocitar + ciclul eritrocitar, ambele la om alcătuind schizogonia și ciclul sporogonic (la țânțar) **(figura nr.52).**

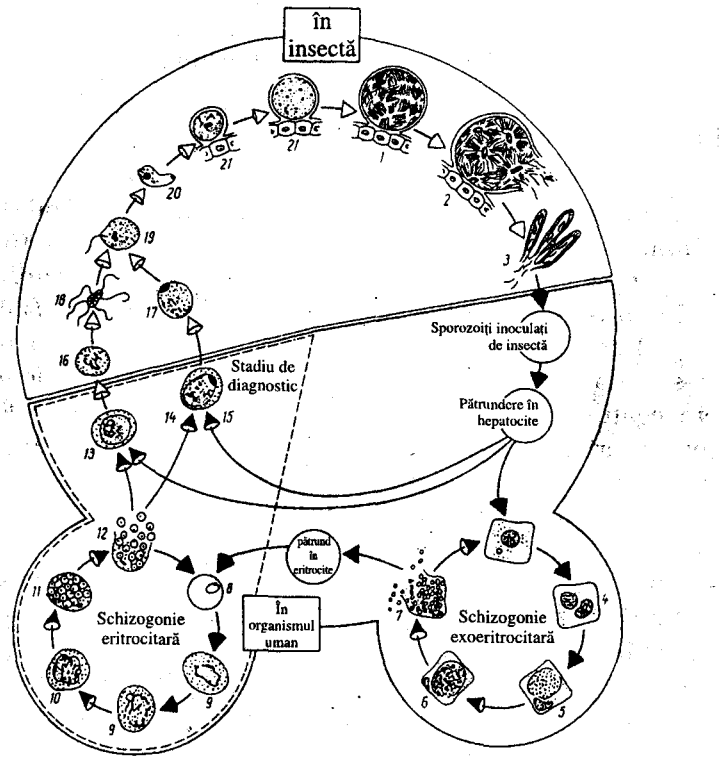


Fig. nr. 52 - Ciclul biologic al parazitului Plasmodium vivax

1. oochist cu sporozoiți; 2. oochist rupt cu sporozoiți eliberați; 3. sporozoiți în glandele salivare; 4. și 5. schizont imatur; 6. schizont matur; 7. merozoiți; 8. trofozoit tânăr; 9. trofozoit matur; 10. schizont imatur; 11. schizont matur; 12. merozoiți; 13. și 16. microgametocit; 14. gametogeneza; 15. macrogametocit; 17. macrogamet; 18. microgamet; 19. fertilizarea ovulului; 20. oochinet; 21. oochist pe peretele stomacului.

• **Ciclul exoeritrocitar** (preeritrocitar, schizogonia tisulară) – după înțepătura infectantă a femelei de anofel sunt introduse în circulația sangvină câteva sute de paraziți sub formă de *sporozoiți*, care, în aproximativ 30 de minute, dispar din circulație cantonându-se în ficat. Pătrund în hepatocite, unde se dezvoltă, dând naștere unor mase plasmodiale mari bazofile, cu mai mulți nuclei (schizontul preeritrocitar), care ocupă hepatocitul, împingându-i nucleul la periferie. În cele din urmă, membrana hepatocitară se rupe și se eliberează în circulație *merozoiți*, care vor pătrunde în hematii. Durata ciclului exoeritrocitar este variabilă în funcție de specie: pentru *P. falciparum* – 6 zile, *P. vivax* – 8 zile, *P. ovale* – 9 zile, *P. malariae*, – 15 zile. Întreg ciclul intrahepatic decurge asimptomatic; în această perioadă nu se poate pune diagnosticul de infecție palustră. Ciclul exoeritrocitar secundar – unii sporozoizi ai speciilor *P. vivax* și *P. ovale*, ajunși în hepatocite, rămân în stare latentă o perioadă mai îndelungată (2–3 ani), fiind denumiți *hipnozoiți*. Sub acțiunea unor factori încă necunoscuți, se reactivează, se dezvoltă, dau naștere la merozoiți, pătrund în circulație și invadează eritrocitele, determinând o recădere a bolii. În infecția cu *P. malariae*, unde s-au observat, de asemenea, recăderi, acestea par a fi datorate formelor eritrocitare rămase în număr mic în circulație, uneori pe o perioadă lungă de timp (zeci de ani). În infecțiile cu *P. falciparum* nu se produc recăderi, reînbolnăvirile fiind reinfecții sau cazuri tratate incomplet.

• **Ciclul eritrocitar** (schizogonia eritrocitară). Merozoiții invadează hematiile, atașarea având loc prin intermediul unor receptori specifici. De exemplu, *la P. vivax* receptorul este legat de antigenul eritrocitar de grup sangvin Duffy Fy^a și Fy. Majoritatea locuitorilor Africii de Vest au un fenotip Duffy Fy–Fy negativ, fiind rezistenți la boala dată de *P. vivax*. În ceea ce privește *P. falciparum*, în atașarea acestuia de membrana eritrocitară sunt implicate glicoforinele (sialoglicoproteine de membrană).

O hematie este parazitată de un singur parazit (excepție face *P. falciparum)*. Intraeritrocitar, merozoitul devine *trofozoit*, măsoară 2–3μ, conține cromatină nucleară (colorată în roșu cu Giemsa), protoplasmă (albastru–Giemsa) și o vacuolă centrală, având aspect de „inel cu pecete". Trofozoitul se dezvoltă, consumă hemoglobina eritrocitului, depozitând hemul în citoplasmă sub formă de granule de hematină, își modifică forma, căpătând prelungiri și devenind *schizont amiboid*, ce ocupă o mare parte a

hematiei. După câteva ore, nucleul începe să se dividă, rezultând *schizontul adult* sau *prerozeta*. Ulterior se divide și citoplasma, înconjurând fiecare nucleu nou format, formându-se *rozete* caracteristice fiecărei specii, compusă din *merozoizi*, într-un anumit număr-caracteristic, de asemenea, fiecărei specii: 16 pentru *P. vivax*, 8 *pentru P. malariae* și *ovale*, 12 pentru *P. falciparum*. Hematiile care conțin merozoiți maturi se dezintegrează, punând în libertate merozoiții, care invadează alte eritrocite, devenind trofozoiți, care vor continua ciclul. Eliberarea merozoiților, pigmenților și a resturilor de hematii în sânge corespunde începutului accesului malaric (frison+febră). Întregul ciclu durează aproximativ 48 de ore pentru *P. falciparum, vivax* și *ovale* și aproximativ 72 de ore pentru *P. malariae*.

Schizonții maturi de *P. falciparum* (rozete și prerozete) nu apar de obiciei în sângele periferic, dezvoltarea lor făcându-se doar în circulația viscerală, iar atunci când se văd în periferie este un semn că infecția devine periculoasă pentru viața bolnavului.

• **Ciclul sporogonic.** După un număr de 6–8 cicluri, unii merozoiți evoluează diferit, transformându-se în **gametociți**: macrogametociți (gametociți femeli) și microgametociți (gametociți masculi), care nu se divid în organismul uman și vor muri în câteva săptămâni dacă nu sunt ingerați de un țânțar anofel.

La *P. vivax* și *malariae* gametocițiii sunt rotunzi-ovoizi, iar la *P. falciparum* sunt în formă de semilună, conținând și pigmenți.

În timpul prânzului hematofag de la un bolnav malaric, femela de anofel înghite și paraziți aflați în diferite stadii ale ciclului eritrocitar, elementele asexuate fiind digerate, doar gametocițiii urmând să-și continue evoluția. În stomacul țânțarului, microgametocitul se transformă prin exflagelație în microgamet, iar macrogametocitul-prin expulzia corpusculilor cromatinieni-devine macrogamet; acesta, după fecundare, devine *oochinet* (ou mobil). Aceasta traversează peretele stomacului și se fixează pe suprafața sa externă, formând un *oochist*, în care, în urma unor diviziuni repetate, se formează *sporozoiții*. Aceștia rup membrana oochistului și migrează în glandele salivare ale țânțarului, de unde, odată cu saliva, sunt inoculați gazdei umane.

Durata medie a ciclului sporogonic este de 15 zile, dar variază între 10–40 zile, în funcție de temperatură (trebuie să fie minim 18°C), umiditate și specia de *plasmodium*.

Tabelul nr. 70 - Caracterele speciilor de plasmodium

Caracteristica biologică	Tipul de plasmodium			
	Vivax	*Ovale*	*Malariae*	*Falciparum*
Durata ciclului hepatic	8 zile	9 zile	15 zile	5–6 zile
Nr. merozoiți eliberați de un hepatocit	10.000	15.000	15.000	40.000
Durata ciclului eritrocitar	48 h	50 h	72 h	48 h
Se dezvoltă în hematii	tinere	tinere	mature	mature și reticulocite
Forme vizibile în circulația periferică	Toate	Toate	Toate	Doar inele și gametocițiii
Inelul apare	mare, cu citoplasmă ameboidă cu pseudopode și mișcări rapide	mare cât toată hematia	mare, identic ca la P. vivax	mic, cu citoplasmă, subțire, filiformă și inel mare
Nr. inele/hematie	1	1	1	posibili 2–3
Trafozoit	rotund	rotund	în bandă pe diametrul hematiei	nu apare în circulația periferică
Rozeta	aspect muriform	în plan	în plan	în plan
Nr. merozoiți	16 (12–24)	8	8–12	12→32 doar în sângele visceral
Aspectul hematiei la col. Giemsa	dimensiuni sporite	mare și ovală	normală fără granulații	normală
Granulații pigmentare la col. Giemsa	fine, roșii (SCHUFFNER)	nu	nu	mari, negre (MAURER)
la col. speciale	nu	nu	fine, roșii (ZIEMANN)	nu
Gametocițiii apar	devreme	devreme	târziu	devreme
Gametocițiii aspect	mari, sferici, fără vacuolă mai mari ca hematia	mari cât toată hematia	rot-ovoizi cât toată hematia	semilună mai mare ca hematia

44.3. Epidemiologie

44.3.1. Răspândire geografică. Existența bolii este asigurată de prezența vectorului, anofelul, care are nevoie, timp de 5–6 luni/an, de *apă + temperatură* > 18°C, aceste condiții fiind îndeplinite în:

– totalitatea zonelor intertropicale-tot anul;

– în zonele subtropicale (35° lat. N–25° lat. S)-în sezonul cald;

– o zonă de receptivitate care se întinde de la 50° lat. N până la 35° lat. S.

Din punct de vedere al sănătății publice ne confruntăm cu prima endemie parazitară, O.M.S. apreciind că aprox. 45% din populația globului (peste 2,5 miliarde) trăiește în zone impaludate. Nu trebuie neglijate, de asemenea, cazurile de import (persoane sosite din regiuni

cu malarie endemică, infestați, aflați în perioada de incubație) de ex. în SUA 3000 de cazuri anual, care impun o supraveghere epidemiologică deosebită.

P. falciparum predomină în Africa, Noua Guinee și Haiti, *P. vivax* mai ales în America Centrală și India, ambele specii fiind aproximativ egale în America de Sud, estul Asiei și Oceania. *P. malariae* este întâlnit în mai multe zone, dar cu o prevalență mică, iar *P. ovale* este neobișnuit în afara Africii.

În România, epidemia de malarie din trecut a fost importantă prin numărul mare de cazuri (sute de mii/an), ca și prin gravitatea lor. În 1961 boala a fost eradicată, cazurile semnalate de atunci fiind de import sau, foarte rar, malarie posttranfuzională–cu *P. malariae*, care poate persista la un nivel redus, timp de ani, în eritrocite. În ultimii ani România a fost confruntată cu un aflux crescut de cazuri de import, datorate prezenței militarilor români din batalioanele de menținere a păcii în zonele puternic impaludate precum Somalia sau Angola. La întoarcerea în țară, câteva zeci de participanți la aceste misiuni militare au fost diagnosticați (inclusiv parazitologic) cu malarie *P. falciparum* și *P. vivax*. Se ridică astfel problema posibilității reapariției malariei autohtone, având în vedere și existența unor specii de *Anopheles* în țara noastră.

Intensitatea endemiei palustre se evaluează prin ***paludometrie***. Într-o populație umană se pot determina 3 indici: indicele splenic, plasmodic și gametocitic. ***Indicele splenic*** este procentul de purtători de splenomegalie, în funcție de aceasta propunându–se o clasificare a zonelor impaludate: hipoendemice–cu un indice spelenic < 10%, mezoendemice 11–50%, hiperendemice 51–75%, holoendemice, cu indicele splenic constant peste 75%. În zonele holo și hiperendemice – precum Africa tropicală sau Noua Guinee, unde există o transmitere intensă a *P. falciparum*, oamenii sunt infectați repetat de–a lungul întregii vieți. Apare o considerabilă morbiditate și mortalitate în timpul copilăriei, perioadă de receptivitate maximă, dar la adulți boala devine îndeobște asimptomatică prin câștigarea unei oarecare imunități. În zonele unde transmiterea este scăzută, eratică sau focală, șansa transmiterii de la o persoană la alta este mică, imunitatea completă nu e obținută, iar boala simptomatică poate apărea la orice vârstă. Aceste caracteristici definesc așa–numita „malarie instabilă" (în contrast cu „malaria stabilă" din zonele holo/hiperendemice). Chiar și în zonele cu malarie stabilă există o variație sezonieră a incidenței bolii, coincizând cu creșterea activității țânțarilor în timpul sezonului ploios. Malaria poate evolua și ca o boală epidemică în anumite zone, precum în nordul Indiei sau în Asia de sud–est, unde au loc migrații ale populației (de obiciei refugiați sau muncitori sezonieri) din zone fără malarie, în arii cu transmitere înaltă. În rândul acestor populații se înregistrează o mortalitate ridicată la toate vârstele.

Indicele plasmodic reprezintă procentul persoanelor examinate care au hematozoarul în sânge. În cursul campaniilor de eradicare este important indicele plasmodic al copiilor sub 1 an, care permite aprecierea infecțiilor recente.

Indicele gametocitic reprezintă procentul de gametociți și indică potențialul infectat al colectivității umane pentru anofeli.

În populația anofelină se măsoară indicele oochistic și indicele sporozoitic.

44.3.2. Nivele de endemicitate. Variațiunile indicilor entomologici și de morbiditate traduc heterogenitatea aspectelor epidemiologice ale malariei. Ei depind în mod esențial de:

– factori geoclimatici (biotop);

– factori populaționali (populații umane) și reflectă variația nivelului de transmitere.

1. **Malaria endemică:**

• *cu transmitere permanentă:*

– Ha (numărul de înțepături infectante/om/an)>50, în medie fiecare om fiind înțepat de 3 ori/noapte (înțepături infectante).

– este o malarie stabilă, cu premuniție la vârsta de 5 ani;

– este malaria pădurii ecuatoriale defrișate;

– corespunde unei holo/hiperendemii.

• *cu transmitere cu recrudescențe sezoniere:*

– Ha<30, în medie fiecare om primește 30 de înțepături infectante în perioada sezonului ploios;

– este o malarie mai puțin stabilă, cu o premuniție la vârsta de 12 ani;

– este malaria de savană;

– corespunde unei mezoendemii;

• *cu transmitere periodică:*

– Ha<5;

– malarie instabilă, fără premuniție;

– este caracteristică sahelului; aici adulții fac forme grave;

– corespunde unei hipoendemii.

• *cazuri particulare*–legate de condiții locale, factori geoclimatici și socio-economici.

– de exemplu, malaria din Asia de Sud–Est: apare în principal în mediul rural și evoluează în focare, transmiterea este maximă în zona pădurilor de munte, fiind asigurată de o multitudine de vectori dintre care unii înțeapă și ziua și noaptea *(Anopheles sundaicus)*.

2. **Malaria sporadică** – în zonele de receptivitate, dacă transmiterea este excepțională, populația nu este imună și există posibilitatea epidemiei. Este favorizată de factori geoclimatici (Etiopia–1955, Madagascar–1988–introducerea susețlor pe platourile muntoase) și socio–economici–nivelul scăzut de igienă este la originea înmulțirii vectorilor în zonele suburbane (paludismul suburban).

3. **Malaria de import** – statistici anuale în regiuni neimplaudate declară uneori mii de cazuri (SUA–2.000 – 3.000, Franța–cca. 3.000), cu letalitate nu de neglijat.

44.3.3. Rezervorul de paraziți. Este reprezentat de om (de purtătorii de gametociți din zonele endemice). Pot fi:

– purtători asimptomatici (malaria infecție);

– purtători cu forme clinice (malaria boală) și mai ales cei infectați cu suse rezistente de *P. falciparum* după tratament cu clorochină, care sunt oligosimptomatici (recrudescențele).

Deoarece s–au constatat infestări naturale sau în laborator cu agenți ai malariei simiene – *P. knowlesi, P. cynomolgi, P. brasilianum* etc.– se sugerează că maimuțele ar putea constitui în natură un rezervor de parazit malaric pentru om, agravând dificultățile eradicării malariei în zonele tropicale.

44.3.4. Mod de transmitere. Malaria este o afecțiune cu transmitere indirectă, prin vectori.

1. **Bioecologia vectorului** – pe cunoașterea sa amănunțită se bazează strategia diverselor campanii de eredicare a bolii.

Vectorul este un Culicid din subfamilia Anophelinae, genul Anopheles, la care doar femela este hematofag. Țânțarul trece prin 4 stadii evolutive, din care primele 3 sunt acvatice. La 48 de ore după prânzul hematofag, femela depune 60–120 ouă, care vor ecloza în 2–3 zile. Urmează 4 stadii larvare din care se vor dezvolta nimfele, în 4–10 zile, pentru ca în 8–20 zile, – în funcție de temperatura apei – să se ajungă la forma adultă. Femela va fi înseminată în primele 48 de ore. Dispersia lor este mult superioară masculilor și poate fi:

– pasivă – curenți de aer, mijloace de transport;

– activă – poate acoperi distanțe mari; zborul este silențios.

Primul prânz hematofag are loc în cel mai scurt timp:

– este nocturn (orele 22–04);

– este adânc (1–2mm), nedureros.

În cursul lui țânțarul își crește greutatea de patru ori; ulterior își caută un adăpost domestic sau peridomestic. După 48 de ore de la prânzul hematofag, când se realizează ciclul gonotrofic (se dezvoltă foliculii ovarieni), va depune ouăle în mediul acvatic și va fi pregătită pentru o nouă inseminare.

Durata de viață a adultului este de circa 30 de zile.

Mai mult de 50 de specii de anofeli pot asigura transmiterea malariei mai mult sau mai puțin eficace, în funcție de antropofilia și longevitatea lor. Fiecare specie are o repartiție bine delimitată, iar în interiorul acestei arii factorii umani și climatici condiționează prezența focarelor larvare, prin urmare și dinamica populației de anofeli vectori.

În Africa sunt două specii de anofel responsabile de transmiterea celui mai mare număr de cazuri de malarie:

– *A. gambiae* – specie care depune ouăle în mici colecții de apă dulce, expuse la soare. Perioada lor de înmulțire este sezonul ploios;

– *A. funestus* – depune ouăle în apele dulci, curate și umbrite. Habitatul preferat este reprezentat de acumulările permanente (lac, mlaștină, râu).

2. **Raporturile dintre om și vector** – constituie baza teoretică a mijloacelor de luptă antivector adult. Caracteristicile obișnuite ale vectorilor sunt:

– antropofilia;

– endofagia;

– endofilia;

– activitate nocturnă;

– zbor silențios și înțepătură nedureroasă;

– adăposturi de repaus peridomestice.

Perioadele de activitate depind de temperatură și umiditate:

• în zonele tropicale–înmulțirea vectorilor este maximă în sezonul ploios, însă apare un decalaj de o lună, explicat prin faptul că la începutul sezonului ploios anofelul se reproduce intens, dar are o durată scurtă de viață. După o lună se creează un echilibru (umiditate/temperatură) și durata de viață se mărește. În schimb, la sfârșitul sezonului ploios durata crescută de viață a anofelului adult prelungește riscul îmbolnăvirii cu o lună.

• în zonele ecuatoriale riscul îmbolnăvirilor este constant în timpul anului.

Din nefericire pentru populația locală, prin zborul silențios și înțepătura nedureroasă anofelul nu este resimțit ca un pericol, spre deosebire de *culex* și *aedes*, motiv pentru care nu se obține participarea suficientă a acestora la protecția antivector.

3. **Raporturile dintre vector și parazit.** Dacă înmulțirea vectorului intervine în transmiterea malariei, factorul primordial este reprezentat de „durata de viață" a vectorului: anofelul trebuie să trăiască suficient de mult pentru a permite efectuarea ciclului sporogonic.

În condiții obișnuite, în zonele tropicale, femela de anofel este purtătoare de sporoiți după a 20–a zi de viață: este vârsta epidimiologic periculoasă. În general, 3% dintre femelele unei populații de anofeli este potențial transmițătoare de malarie.

Alte moduri de transmitere sunt: malarioterapia (utilizată mai mult în tratamentul luesului) și transfuziile de sânge – cele mai multe cazuri fiind cu P. malariae, mai rar cu *P. vivax* sau *P. falciparum.*

44.3.5. Receptivitate. Este prezentă la ambele sexe și la orice vârstă, iar în zonele cu mare endemicitate apar și cazuri de malarie congenitală.

Rezistența naturală – propietate înnăscută a gazdei printr–o stare refractară sau răspuns inhibitor imediat față de introducerea parazitului – de exemplu, rezistența naturală a omului la infecția cu

plasmodiile aviare și murine. Se pot adăuga ca exemple: lipsa susceptibilității la infecția cu *P. vivax* la populațiile din Africa de Vest, asociată cu absența la acestea a antigenelor de grup sangvin Duffy de pe eritocite, rolul protector al HbS sau al deficitului de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-PD). Astfel, suprapunerea distribuției geografice a HbS (defect genetic ce determină siclemia, aparent puțin dăunător în forma heterozigotă) cu distribuirea holoendemiei malariei cu *P. falciparum* sugerează că HbS influențează în mod defavorabil proliferarea parazitului, afectând invazia eritrocitului și dezvoltarea intraeritrocitară, iar eritrocitele infectate, cu tendință de siclizare, sunt îndepărtate mai repede de sistemul monocito-macrofagic. De asemenea, deficitul de G6PD, reducând producția eritrocitară de NADPH, inhibă creșterea *P. falciparum*, exercitând un efect protector față de infecția severă.

Imunitatea pasivă – prin transmiterea anticorpilor de la mama cu grad înalt de imunitate la nou-născut, titrul anticorpilor la aceștia scade treptat în primele luni de viață. La 3 ani, ca răspuns la infecție, tirul anticorpilor începe să crească lent, ajungând la apogeu la adolescență, pentru a rămâne la un nivel înalt ulterior. Studierea profilului anticorpilor în funcție de vârstă ajută la estimarea endemicității malariei și la evaluarea eficacității măsurilor profilactice.

Imunitatea activă – apărută ca urmare a infecției palustre, se suprapune într-un anumit grad cu noțiunea de premuniție, fiind o imunitate incompletă, instabilă, lent câștigată și care este necesar a fi întreținută. Se traduce prin prezența unui număr mare de purtători ai parazitului fără semne clinice, fiind constatată la adulții din zonele endemice care nu fac forme clinice grave. Este specifică unei anume sușe, prin urmare este strict limitată pentru zona geografică unde a fost câștigată. Aceste caracteristici duc la concluzia că premuniția nu va fi constatată la cei care au părăsit zona endemică sau la cei care rămân aici pentru perioade scurte de timp. Poate fi obiectivată prin reacția de imunofluorescență, care pune în evidență anticorpii induși.

Mecanismele imune. Dintre antigenele existente pe membrana sporoiților, proteina circumsporoidală are o importanță deosebită prin cei 2 epitopi: unul (Th 2R) care stimulează limfocitele T pentru introducerea sintezei de anticorpi la plasmocite, iar celălalt (Th3R) stimulează limfocitele citotoxice.

– **Imunitatea umorală.** Celulele prezentatoare de antigen (CPA) prelucrează antigenele din sporozoiți și din paraziții aflați în faza exoeritrocitară și eliberează Il-1 și Il-6. Cele două limfokine acționează în stadiul hepatic al parazitului, stimulând sinteza de anticorpi antisporozoiți, care împiedică atașarea și pătrunderea lor în hepatocit, dar și dezvoltarea trofozoiților. Pot induce sinteza de către hepatocite a unor reactanți de fază acută, care inhibă dezvoltarea inițială a sporoziților și maturarea schizontului hepatic.

S-a constatat că în urma apariției anticorpilor antiplasmodiali, parazitul va expune antigene diferite de cele prezente în populația originară, apărând fenomenul de **variație antigenică.** Noua populație de plasmodii devine invulnerabilă față de mecanismele apărării specifice. De asemenea, s-a confirmat experimental presupunerea că anticorpii sunt eficienți doar față de merozoiții eliberați din eritrocit, nu și față de cei intraeritrocitari.

Anticorpii malarici fac parte din clasele IgM și IgG, fiind factori de bază în imunitatea față de boală, dar eficiența lor depinde de acțiunea sinergică cu factorii celulari.

– **Imunitatea celulară.** Mecanismele care intervin în blocarea dezvoltării intrahepatocitare a paraziților sunt: fagocitarea de către PMN sau macrofage, liza sau inhibarea dezvoltării prin interferon, I1-6, TNF, citotoxicitate. Limfocitele T asigură protecție față de sporozoiții vii chiar și în lipsa anticorpilor. Ele recunosc doar epitopii antigenici asociați cu moleculele MHC, recunosc și distrug hepatocitele infectate cu sporoziții care exprimă doar un epitop al proteinei circumsporoidale, iar cele care exprimă alte variante ale acestei protrine vor scăpa. Această variație antigenică selectată de limfocitele citotoxice va afecta și răspunsul în anticorpi față de proteină.

44.3.6. Factori favorizanți

1. *Existența și persistența endemiei dată de prezența simultană a următorilor factori:*
   – apă;
   – vector;
   – temperatură >18°C;
   – omul – prin activitățile sale favorizează apariția larvelor (habitat).
2. *Contactul cu omul receptiv:*
   – transplantarea subiecților neimuni în zone impaludate;
   – înmulțirea rapidă a vectorilor la vârsta epidemiologic periculoasă;
3. *Extinderea endemiei* – posibilă în toate zonele de receptivitate, favorizată de:
   – intensificarea schimburilor umane și rapiditatea lor;
   – absența dezinsecției;
   – posibila reimplantare a tulpinilor de *P. falciparum* în zone încă libere (Maghreb) de către călători.
4. *Difuzia chimiorezistenței* – este în momentul actual foarte rapidă, se face în special prin importul sușelor rezistente deja existente, astfel încât țări încadrate în grupa I de chimiorezistență pot trece direct în grupa a III-a fără presiunea selecției terapeutice (vezi **tabelul nr. 71)**

Tabelul nr. 71 - Zonele de clorochino-rezistență (iulie 1992)

Țările din grupa I (fără *P. falciparum*, sau fără clorochino-rezistență raportată pentru acesta):

Africa: Egipt, Maroc, Ile Mauritius, Rep. Capului Verde
America: Argentina (nord), Belize, Bolivia (sud), Brazilia (coastele de E și S), Costa Rica, Guatemala, Haiti, Honduras, Mexic, Nicaragua, Paraguay (E), Peru (V), Rep. Dominicană, El Salvador, Panama (N).
Asia: China (NE)
Orientul mijlociu: Emiratele Arabe Unite, Iran (fără SE), Iraq, Siria, Turcia.

Țările din grupa a II-a (clorochino-rezistența prezentă):

Africa: Africa de Sud (Transvaal, Natal), Benin, Botswana, Burkina-Faso, Camerun (N), Cote d'Ivoire, Gambia, Ghana, Guineea Bisau, Liberia, Madagascar, Mali, Mauritania, Namibia, Niger, Nigeria, Sao Tome et Principe, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Ciad, Togo, Zimbabwe.
Asia: India, Indonezia, Malaezia, Nepal, Pakistan, Filipine, Sri Lanka.
Orientul Mijlociu: Afganistan, Arabia Saudită, Iran (SE), Oman, Yemen.

Țările din grupa a III-a (prevalență crescută a clorochino-rezistenței și multirezistență)

Africa: Angola, Burundi, Camerun (S), Comore, Congo, Djibouti, Etiopia, Gabon, Guineea Ecuatorială, Kenya, Malawi, Mozambic, Uganda, Rep. Centrafricană, Rwanda, Sudan, Rhodesia, Zair, Zambia.
America: Bolivia (N), Brazilia (centru, N și V), Columbia, Ecuador, Guyana, Guyana Franceză (reg. fluviilor), Panama (S), Peru (E), Surinam, Venezuela.
Asia: Bangladesh, Bhutan, Cambodgia, China (S), Laos, Myanmar (Birmania), Thailanda, Vietnam
Oceania: Ile Solomon, Papua-Noua Guinee, Vanuatu.

44.4. Patogenie

În patogenia malariei intervine un complex de factori, care acționează simultan sau succesiv, importanță deosebită având gradul de multiplicare a parazitului și gradul de invadare a hematiilor, manifestările paludismului fiind consecința schizogoniei eritrocitare. Prin urmare, gravitatea acestor manifestări depinde de specia parazitului, de densitatea parazitară și de gradul de imunizare al

gazdei. Astfel, deoarece *P. virax* și *P. ovale* preferă hematiile imature și *P. malariae* doar pe cele mature, nivelul parazitemiei este scăzut, implicând 1–4% dintre hematii, în timp ce *P. falciparum*, invadând hematii de orice vârstă, provoacă un nivel foarte ridicat al parazitemiei (10–30%), ceea ce explică formele clinice severe determinate de această specie.

Anemia – este consecința:
– distrugerii hematiilor de către paraziți;
– hemolizei imună, mediate de complement;
– depresiei eritropoiezei.

Hematiile indemne pot fi distruse la rândul lor printr-un mecanism mediat imunologic – complexele imune + complementul absorbite pe suprafața lor lezează membrana, modificându-i permeabilitatea. *Accesul febril* este urmarea ruperii hematiilor cu eliberarea în circulație a merozoiților, a pigmentului malaric și a resturilor de citoplasmă. Se produce activarea macrofagelor cu eliberare de citokine piretogene. Când temperatura crește peste 40°C, vor fi omorâți schizonții, ceea ce duce la sincronizarea ciclului eritrocitar și la apariția frisoanelor și febrei la intervale regulate, specifice fiecărei specii.

Splenomegalia și *hepatomegalia* se explică prin stimularea excesivă a sistemului reticulo-endotelial, ce are drept scop fagocitarea hematiilor distruse sau parazitare, cu acumularea unui depozit de pigment hemoglobinic.

Problema majoră, parțial elucidată, este modul în care parazitul, izolat de hematii, provoacă leziuni tisulare și alterări biochimice în organele și țesuturile neinvadate. Contribuie, fără îndoială, atât anemia progresivă, cât și obstrucția capilarelor viscerale cu resturi de hematii, anoxia tisulară consecutivă afectând majoritatea țesuturilor. Pe de altă parte, modificările nu sunt consecința directă a eliberării unor toxine ale parazitului, ci sunt inițiate de substanțele secretate de celulele pacientului, ca răspuns la prezența parazitului malaric, cum este TNF. Produs în exces, poate contribui la apariția *malariei cerebrale* prin creșterea secreției de trombospondină, care favorizează sechestrarea locală de hematii parazitare, prin aderarea lor la endoteliul capilar, precum și producerea *accesului pernicios palustru*, consecință a anoxiei țesuturilor nobile. Procesul de citoaderență a hematiilor parazitate la celulele endoteliului capilar este crucial în patogeneza malariei cu *P. falciparum*. Are drept consecință sechestrarea formelor mature ale parazitului în organele vitale, unde împiedică fluxul circulator și sunt la adăpost de principalele acțiuni de apărare ale gazdei. Hematiile astfel aglutinate eliberează fosfatildilserina, care amorsează un proces de *coagulare intravasculară diseminată*. Se eliberează *in situ* substanțe vasoactive (kinine, serotonină, histamină), care agravează tulburările

microcirculației, produc vasodilatație urmată de creșterea permeabilității peretelui capilar, cu transudare plasmatică și edem visceral.

44.5. Anatomie patologică

Sistemul reticuloendotelial – este hiperplaziat în ficat, splină, măduva hematogenă; celulele sistemului reticulomonocitar conțin granulații negre de hemozină.

Ficatul – hipertrofiat, congestionat, cu sinusoidele și venele centrolobulare dilatate și pline cu eritrocite parazitate.

Splina – mărită, moale, friabilă, congestionată, cu hemoragii și tromboze. Pulpa roșie conține eritrocite parazitate și pigment malaric.

Rinichii – cortex ischemic, epiteliul tubilor renali este afectat ca și endoteliul vascular. În formele grave se ajunge la tablou de necroză tubulară acută. Prin imunoflorescență se pot depista complexe imune depuse pe membrana bazală și mezangiul glomerular, în special în infecțiile cronice cu *P. malariae*.

S.N.C. – edematos, hiperemic, puternic pigmentat; petesii în substanța albă. Capilarele și vasele mici sunt dilatate și blocate cu hematii parazitate, iar în vasele mari hematiile aderă la endoteliu.

Plămânii – vilozitățile și sinusurile pline cu hematii parazitate și macrofage. Circulația sangvină placentară este diminuată, ceea ce explică avorturile spontane, nașterile premature, copiii subponderali la naștere. Spațiul matern al placentei conține hematii parazitate, însă cel fetal nu conține paraziți.

44.6. Tabloul clinic

Malaria este o boală cu evoluție subacută sau cronică, care poate prezenta complicații și forme clinice variate. Formele clinice care apar în prezent, mai ales în climatul temperat – sub forma malariei de import, prezintă o mare nespecificitate.

Incubația cuprinde două perioade: *prepatentă*, care durează 6–16 zile, în funcție de specie; nu apar paraziți în sânge, deoarece schizogonia are loc în hepatocit; perioada *patentă*, când începe schizogonia eritrocitară, deci paraziții apar în sânge, la densități mici; boala poate fi depistată acum doar întâmplător. Simptomele apar atunci când în sânge există un anumit cuantum de paraziți. În unele cazuri de malarie cu *P. vivax*, incubația se poate prelungi 6–12 luni, astfel că pot apărea cazuri de malarie de import și la 1 an de la părăsirea zonei impaludate. Manifestările clinice ale malariei au particularități în funcție de specia de parazit în cauză (vezi și **fig. nr. 53).**

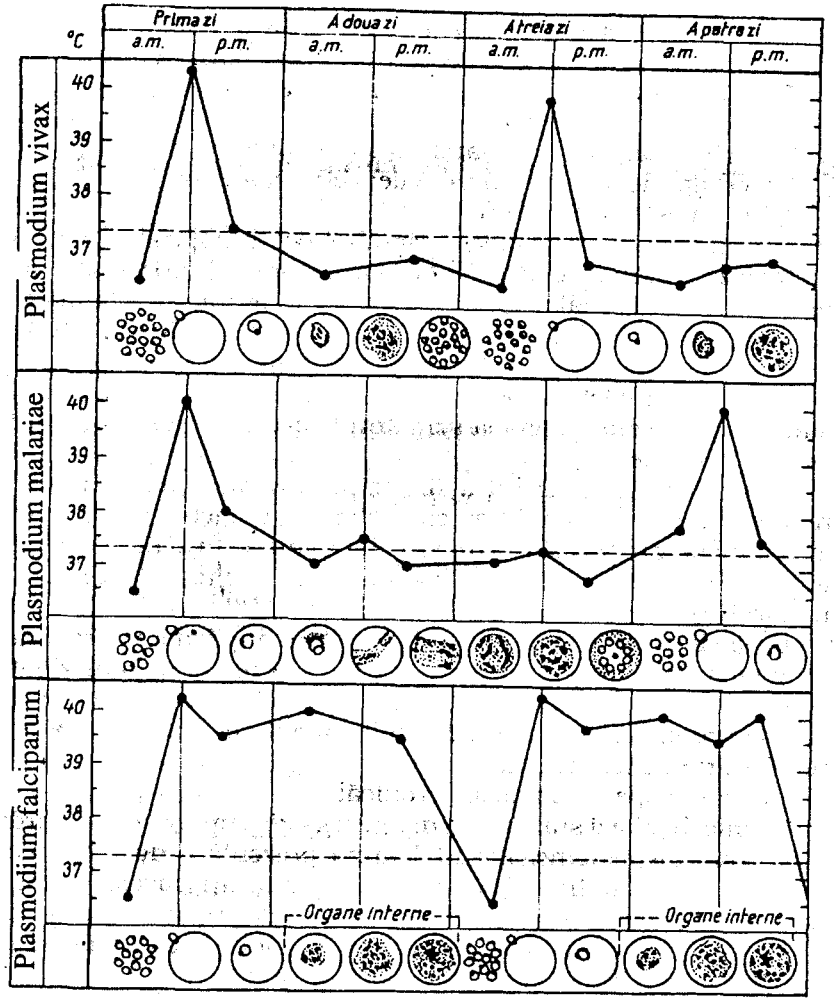


Fig. nr. 53 - Evoluția schematică a paludismului. Relația curbei termice cu ciclul de dezvoltare al plasmodiilor în eritrocitele gazdei.

• Malaria cu P. vivax

Incubația durează 12–20 de zile, uneori mai multe luni, fie datorită unei profilaxii insuficiente, fie ca urmare a inoculării târzii, de toamnă în climatul temperat, malaria declanșându-se în sezonul cald următor.

Perioada de invazie:

– tablou clinic nespecific cu:

– febră 38–39°C, neregulată sau în platou;

– manifestări digestive: anorexie, greață, vărsături, uneori diaree, herpes;

– dureri musculare, cefalee intensă;
– durează 5–15 zile, după care febra se sistematizează.

Perioada de stare:
– apare *accesul febril tipic:*
* survine mai ales după-amiaza sau noaptea;
* precedat de semne prodromale: cefalee, greață;
* durata este de 8–10 ore;
* caracterizat prin triada: frison, febră, transpirații: *frisonul* se instalează busc, este violent, durează aprox. 1 oră, poate apare hipotensiune arterială; *febra* durează 3–4 ore, ajunge la 40–41°C, cu pielea uscată; apoi, *transpirația* este profuză, durează 3–4 ore, după care temperatura scade brusc la normal.

După accesul febril bolnavul simte o ușurare, rămâne afebril, cu stare generală bună până la următorul acces, care survine după 48 de ore („febra terță").

Mai pot apărea: erupții, bronșită sau pneumonie malarică, hipotensiune arterială, hepatomegalie +/– subicter, splenomegalie (crește cu fiecare acces), oligurie cu albuminurie. În sânge: leucopenie, anemie cu poikilocitoză, anizocromie, anizocitoză, VSH crescut, uneori RBW fals pozitiv.

Evoluție – netratată, se vindecă spontan, după mai multe recăderi timp de 2–5 ani; duce frecvent la tabloul de malarie cronică.

Forme clinice – malaria viscerală evolutivă:
– apare în zonele endemice, în lipsa chimioprofilaxiei, la cei cu reinfestări masive repetate;
– capătă aspect de infecție cronică;
– clinic: bolnavii sunt palizi, dispneici, cu edeme și sufluri cardiace funcționale, splenomegalie totdeauna prezentă – dură, sensibilă; adeseori febrili. În final devin denutriți, emaciați (cașexie palustră), iar copiii rămân subponderali, debili; femeile gravide avortează;
– hematologic: anemie, leucopenie cu neutropenie, hipergamaglobulinemie. Paraziții în sânge sunt, de obicei, rari.

• Malaria cu P. ovale

Este asemănătoare cu malaria cu *P. vivax* în ceea ce privește ritmicitatea acceselor febrile, evoluția și prognosticul (benign).

• Malaria cu P. malariae

Incubația – în jur de 3 săptămâni;

Accesul febril survine la 72 de ore („febra cuartă"), este asemănător cu cel din malaria cu P. vivax, manifestările cerebrale sunt frecvente, mergând până la delir.

Indicele parazitar este de obicei scăzut.

Evoluție – mare tendință la cronicizare; pot surveni recăderi după 2–3 ani sau mai mulți. Bolnavul poate rămâne purtător sanguin de paraziți (cu densitatea parazitară extrem de scăzută) timp îndelungat, putând deveni generator de cazuri de malarie prin transfuzie sanguină.

Complicații – nefrita glomerulară prin complexe imune depuse la nivelul rinichiului, apare tardiv în cursul bolii, este ireversibilă, neinfluențată de tratamentul antimalaric, ducând la insuficiență renală.

• Malaria cu P. falciparum (malaria tropică, terța malignă)

Constituie forma cea mai gravă de malarie, fiind una dintre principalele cauze ale mortalității infantile la vârsta preșcolară.

Incubația – variază între 10–14 zile;

Invazia – cuprinde semne prodromale: stare depresivă, cefalee, dureri musculare, lombalgii, febră continuă sau ondulată. Predomină manifestările digestive și nervoase.

Perioada de stare – accesele febrile seamănă cu cele descrise în malaria cu *P. vivax*, dar survin la intervale neregulate, iar între acestea bolnavul are în continuare o stare de rău și chiar febră. Mai gravă este forma de boală cu febră remitentă, determinată de infecții masive, cu parazitemii importante, când, pe fondul febril continuu, apar ascensiuni termice zilnice, însoțite de manifestări generale și viscerale, obnubilare.

– *digestiv:* vărsături, diaree, uneori vărsături bilioase, cu prognostic sever;
– *cerebral:* cefalee intensă, obnubilare;
– *cardiovascular:* hipotensiune, bradicardie, zgomote asurzite;
– *hepatosplenomegalie* uneori însoțită de icter, creșterea transaminazelor;
– *renal:* oligurie, albuminerie, uremie;
– *hematologic:* anemie, uneori hemoliză intensă cu hemoglobinurie.

Se evidențiază parazitul sub formă de inele, în formele grave la valori >5%. Între accese parazitul este mult mai greu de evidențiat, formele avansate ale schizogoniei evoluînd în capilarele viscerale. Gametocitii apar după cel puțin 10 zile de boală, atât în timpul accesului cât și între accese; se pot evidenția în sânge și după remisiunea clinică.

Evoluție – tratată corect are o evoluție favorabilă în câteva zile. Fără tratament, sfârșitul letal nu este rar, survenind în a doua jumătate a perioadei de stare a bolii. În cazul evoluției favorabile, perioada de stare este mai scurtă decât în cazul malariei cu *vivax*. Uneori boala persistă 10–12 luni.

Evoluția malariei cu *P. falciparum* a suferit modificări majore sub presiunea terapiei, fiind și cauza nr. 1 de mortalitate prin boli infecțioase în aceste zone. În scopul instituirii unei terapii cât mai potrivite, care să evite extinderea polichimiorezistenței, s-a impus elaborarea unor noi algoritmi de diagnostic clinic și parazitologic, mai ales a formelor grave cu *P. falciparum*, precum și a malariei la persoanele fără imunitate specifică (din zonele nonendemice).

44.7. Criterii de diagnostic în formele grave de malarie *(P. falciparum)*

A. Grupele de risc (în regiunile cu hiper și holoendemie);
– copiii din grupa de vârstă 6 luni – 3 ani;
– gravidele – mai ales primigestele;
– localnicii care părăsesc pentru mai mulți ani zona endemică;
– imunodeprimații;
– imigranții și turiștii care provind din zone fără endemie de malarie.

B. Manifestările grave (după OMS 1991)

Criterii clinice:

• *Coma profundă (malaria celebrală):* pacientul are un scor <15 conform scalei Glasgow:
– orice comă cu durata peste 30 de minute (în medie 6–96 de ore) va fi inclusă în tabloul malariei cerebrale;
– sunt prezente: rigiditatea de decerebrare, rigiditatea de decorticalizare (cu brațele în flexie și gambele în extensie), opistotonus;
– hemoragiile retiniene, care au un prognostic peiorativ;
– reflexele cutanate abdominale sunt frecvent absente, spre deosebire de alte come febrile, în care acestea sunt exagerate;
– frecvent hepato-splenomegalie;
– apar diverse anomalii pe EEG;
– la CT cerebral nu se constată modificări;
– la acești bolnavi se va evita administrarea de: corticoizi, AINS, agenți antiedem cerebral precum ureea, dextran 40, adrenalină, heparina, prostaciclina, pentoxifilina, oxigen hiperbar, ciclosporina A;

• *Tulburări de conștiență* – de diferite grade, precum și numeroase modificări neurologice: privire disociată, trismus, redoare de ceafă moderată;

• *Prostrație, astenie;*

• *Convulsii,* observate direct sau relatate, când sunt mai multe de 2/24 de ore; ca profilaxie, se administrează i.m. fenobarbital 10–15 mg/kg;

• *Hiperpirexie,* cu valori > 40°C, mai frecventă la copii, deseori asociată cu convulsiile, delirul, coma; când sunt depășite 42°C se pot produce leziuni neurologice definitive, iar la gravide – suferința fetală.

• *Icter sclerotegumentar,* de etiologie mixtă: hemolitic și prin suferință hepatică;

• *Scheme clinice de insuficiență multiorganică (MSOF):*
– IRA (insuficiență renală acută)–întâlnită practic doar la adult, se datorează unei necroze tubulare acute reversibile; se manifestă clinic prin scăderea diurezei sub 400 ml/24 de ore. Se impune

măsurarea presiunii venoase centrale (PVC), după care se administrează perfuzii cu soluții izotone până la aducerea PVC la 5 cm H_2O; dacă măsurile de rehidratare se dovedesc insuficiente, se apelează la dializa peritoneală sau la hemodializă;
– EPA (edemul pulmonar acut) –cea mai redutabilă complicație a malariei (este responsabilă de o mortalitate mai mare de 50%). Survine cel mai adesea într–un moment de falsă acalmie a bolii, când și parazitemia este sub cifra inițială, practic la câteva zile de la începerea terapiei specifice. Este frecvent asociat cu IRA, hipoglicemie, acidoză metabolică. Apare frecvent la gravide. Nediagnosticat, deci netratat, duce la moarte în foarte scurt timp. Foarte importantă este identificarea EPA iatrogen prin supraîncărcare volemică, în care caz se sistează administrarea de lichide și se intervine cu diuretice i.v. (Furosemid), tonicardiace, oxigen, poziție semișezândă a bolnavului, sângerare terapeutică (250 ml sânge);
– Colapsul cardio–vascular și șocul circulator (accesul palustru algid): se diagnostichează la o tensiune arterială sistolică mai mică de 70 mmHg la adult (50 mmHg la copil) + piele rece marmorată, cianoza extremităților și puls filiform; coincide adesea cu infecții cu germeni G (–);

• *Hemoragiile spontane*: gingivoragii, epistaxis, hemoragii, subconjunctivale, retiniene, până la sindrom de coagulare intravasculară diseminată, exteriorizat frecvent printr–o hematemeză sau melenă;

• *Hemoglobinuria macroscopică* se datorează unei hemolize intravasculare la un pacient cu deficit de G6PD, care face tratament cu agenți oxidanți (primachina), sau cu chinină, precum și la pacienți cu forme severe de malarie cu *P. falciparum* (la care nu pot fi incriminați factorii anterior citați). Clinic: urini negre ("black water fever"), anemie, icter, febră, hepatosplenomegalie, rar IRA;

Criterii biologice (OMS 1990)

• *Anemie normocromă,* cu Ht<20% și Hb<6%;

• *Hipoglicemie* < 40 mg%; poate apărea la:
– malarie gravă, mai ales la copii;
– pacienți tratați cu chinină sau chinidină (prin hiperinsulinemie chininică)
– gravide hipoglicemice la internare;

• *Hiperparazitemie* >5%, la subiecții fără imunitate; în prezent are o semnificație mai mică, deoarece s–a observat că există parazitemii de 20–30% la localnici din zonele endemice care sunt oligosimptomatice.

• *Hiperbilirubinemie mixtă*

• *Creatininemie* >3 mg%, uree >60mg%

• *Acidoză metabolică,* cu un nivel plasmatic al bicarbonatului<15mmol/1

• *Acid lactic crescut* în sânge și LCR >6 mmol/1;
• *Transaminaze serice crescute de 3 ori N;*
• *Leucocitoză periferică;*
• *Scăderea antitrombinei III;*
• *Creatinfosfokinaza crescută*–prin rabdomioliză.

Toate aceste criterii de diagnostic vor fi particularizate la fiecare caz, pentru o evaluare cât mai corectă a pacientului.

Dintre acestea, au fost reținute ca fiind majore următoarele criterii (OMS 1990):

1. malaria cerebrală (coma profundă);
2. anemia gravă;
3. IRA;
4. EPA;
5. hipoglicemia severă;
6. colapsul cardio–vascular, șocul circulator;
7. manifestările hemoragice spontane, CID;
8. convulsiile generalizate și repetate;
9. acidoza, lactacidemia;
10. hemoglobinuria macroscopică.

44.8. Diagnostic

Diagnosticul de certitudine al malariei se face prin evidențiere parazitului în sângele periferic al bolnavului (frotiu și picătură groasă), la care se adaugă metode imunologice.

44.8.1. Diagnosticul de certitudine

Momentul recoltării. Se recoltează sânge periferic imediat ce a apărut suspiciunea de malarie. În caz de rezultat negativ, recoltarea se repetă astfel:

– când se suspectează malaria cu *P. vivax* sau *P. malariae,* recoltarea se face repetat în orice moment, dar mai ales la debutul acestui febril;

– când se suspectează malaria cu *P. falciparum,* repetarea recoltării se face, în mod obligatoriu, în plin acces febril, când se pot evidenția trofozoiți inelari.

– în perioadele de remisiune ale malariei, sângele se poate recolta oricând, deoarece gametociții tuturor speciilor se pot evidenția, în egală măsură, în orice moment.

Metode de recoltare:

– se recoltează pentru 4 lame: 2 lame cu frotiuri + 2 lame cu câteva picături groase fiecare. Se colorează 1+1, celelalte două se păstrează pentru confirmare;

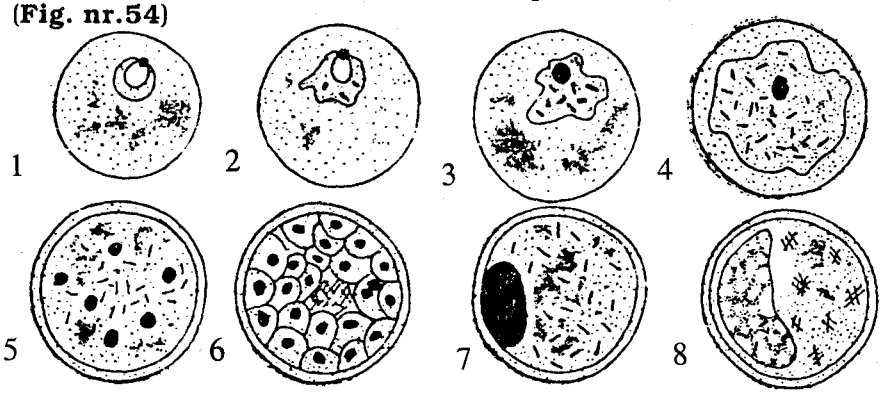
– colorarea se realizează prin mai multe tehnici: May–Grunwald–Giemsa; coloratia panoptică; coloratia rapidă RAL 555.

Examinarea frotiului

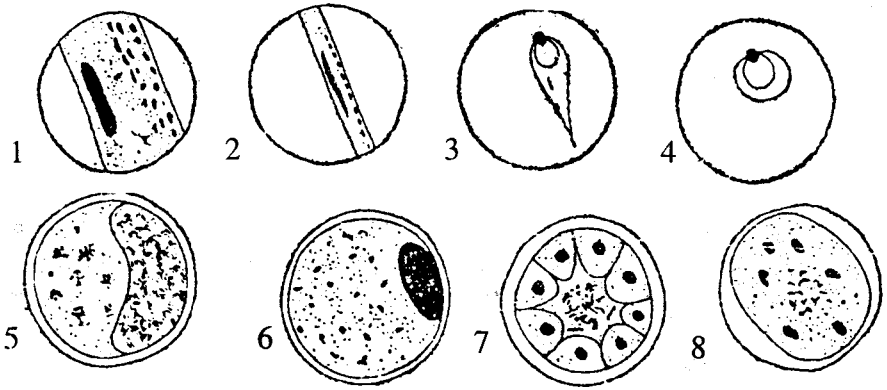
– pentru decelarea schizonților se examinează „coada" frotirului, stratul de sânge fiind monocelular

– pentru decelarea gametociților (mai ales de P. falpaciparum) se examinează marginile frotiului.

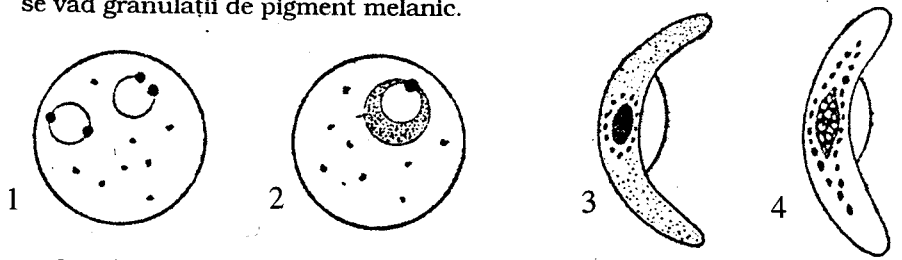
Identificarea paraziților se bazează pe următoarele caractere: **(Fig. nr.54)**



A. – *Plasmodium vivax:* 1 – forma in inel cu pecete; 2 – inelul deformat; 3 – amibă tânără; 4 – amibă deplin crescută; 5 – prerozetă; 6 – rozetă; 7 – gametocit femel; 8 – gametocit mascul. În eritrocite, se văd granulațiile Schüffner. În parazit, se văd granulații de pigment melanic.



B – *Plasmodium malariae:* 1 – forma în inel cu pecete; 2 – forma în rachetă; 3 – forma în diagonală; 4 – forma patrulateră; 5 – prerozeta; 6 – rozeta; 7 – gametocit mascul. Nu se văd granulații în eritrocite. În parazit, se văd granulații de pigment melanic.



C – *Plasmodium falciparum:* 1 – inel de gradul I; 2 – inel de gradul II; 3 – gametocit femel; 4 – gametocit mascul (desen schematic; după V. Nitzulescu).

Fig. nr. 54 - Identificarea paraziților

– *P. vivax:* hematii parazitare hipertrofiate, palide, cu granulații Schuffner; în stadiul de amibă prezintă pseudopode lungi, subțiri; rozeta are un număr mare de merozoiți; gametocitii ocupă toată hematia. Caracteristic: „corpul amiboid";

– *P. malariae:* hematii parazitate normale ca mărime; pigment palustru foarte abundent; trofozoit în bandă ecuatorială, rozete cu merozoiți puțini;

– *P. ovale:* hematiile parazitare sunt ovalizate și franjurate; prezintă granulații Schuffner; rozetă neregulată, cu opt merozoiți; gametocitul nu se ocupă toată hematia;

– *P. falciparum:* aspect monoton al frotiului, cu pluriparazitism; densitate parazitară adesea mare; hematiile parazitate nu sunt deformate; vizibil doar stadiul de inel (de talie mică); absența rozetelor; caracteristic: „gametocit în formă de banană".

Se continuă cu examinarea picăturii groase, care realizează o concentrare, permițând examinarea unei cantități mari de sânge, crescând șansele de a depista o parazitemie slabă, însă identificarea speciei de *plasmodium* este dificilă.

44.8.2. Diagnosticul serologic

Majoritatea sunt tehnici performante, unele pretabile la condiții de teren și nu necesită personal de specialitate cu o bună experiență în domeniu.

1. ***Tehnici de decelare a anticorpilor antiplasmodiali***

• **Reacția de imunofluorescență indirectă (RIF)**

– pusă la punct în 1974, rămâne o metodă de elecție pentru diagnosticul serologic al malariei în laboratoarele centrale specializate;

Avantaje:

* antigen relativ ușor de obținut, precum și existența unui Ag etalon (P. falciparum)
* sensibilitate și specificitate ridicate;
* vizualizarea directă a reacției Ag–Ac;

Este indicată în:

* studiile epidemiologice;
* depistarea în centrele de transfuzie;
* diagnostic în cazuri particulare.

• **Reacția de hemaglutinare indirectă (IHA)**

Este o tehnică simplă, care folosește ca antigene aceleași preparate celulare cu *P. falciparum*, menținute în cultură continuă.

Avantaje:

* poate fi folosită în detectarea atât a Ac cât și a Ag;
* ușor de efectuat, inclusiv în teren;
* se poate lucra un număr mare de probe.

• **ELISA**

Specificitate comparabilă cu IHA, dar cu o sensibilitate mai mare în depistarea stadiilor precoce ale primoinfecțiilor. Sensibilitatea poate fi ameliorată prin folosirea unor Ag bine definite și a unor sisteme de amplificare (substrat cromogen sau fluorogen). Poate fi extinsă utilizarea sa și în depistarea unor țânțari infestați, a antigenelor, la studiul antipaludicelor în fluidele organismului.

• **RIA**

– specificitate și performanțe similare cu ELISA.

2. ***Tehnici de decelare a antigenelor și paraziților***

• **ELISA & RIA**

– folosite în depistarea stadiului hematogen asexuat la *P. falciparum*, cu ajutorul anticorpilor umani *antifalciparum* marcați cu iod radioactiv. Se pot utiliza Ac monoclonali *antiproteină* circumsporoidală, specifici de specie, marcați cu iod radioactiv; utili și în cuantificarea încărcăturii plasmodiale la țânțari.

• **ParaSight (PS)**

– test rapid de detectare calitativă a Ag proteic de tip II, bogat în histidină (HRPII) al *P. falciparum* în sângele total. HRPII este o proteină excretată de formele asexuate ale paraziților intraeritrocitari. Aceste Ag au fost detectate în plasmă, urină și în sângele total;

– sensibilitate >97,5% la o parazitemie >100/microlitru;

– aplicabil doar la infecția cu *P. falciparum*;

– avantaje: sensibilitatea crescută și ușurința tehnicii, care nu necesită pregătire specială a personalului;

– util în identificarea tulpinilor polichimiorezistente, când se păstrează pozitiv după ziua a 14-a de tratament, indicând astfel și posibilele recrudescențe.

• **Amplificarea genomică (PCR)**

– se folosește în identificarea tuturor celor 4 specii patogene pentru om, utilizând mici fragmente de ARN ribosomal sau de ADN (mult mai ușor de extras și transportat).

– sensibilitate > 97.5%;

– indicat în:

* studii de prevalență în zone endemice greu abordabile;
* studii epidemiologice retrospective;
* studiul subspeciilor de *plasmodium*;
* studiul apariției și evoluției rezistenței la tratament.

• **Reacția de fluorescență directă cu acridin-oranj (AO)**

– colorează în verde ADN-ul și în roșu-portocaliu ARN-ul citoplasmatic al speciilor de *plasmodium*, foarte ușor de vizualizat la microscop cu lumină fluorescentă;

– comparativ cu col. Giemsa, este net superioară pentru identificarea îmbolnăvirilor cu parazitemie redusă < 5.000/µl;

– dezavantaj: nu poate pune diagnosticul de specie.

- **QBC (quantitative buffy coat)**

– derivat al tehnicii cu acridin-oranj, folosind o tehnică de concentrare prin centrifugare a sângelui total în capilare speciale (de 65 mmc), marcate cu acridin-oranj; după centrifugare se analizează la microscop cu lumină fluorescentă;

– față de AO, QBC este mult mai rapidă și poate detecta îmbolnăviri cu parazitemii minime;

– dezavantaje: necesită sursă de lumină fluorescentă, centrifugă, iar costul capilarelor este ridicat.

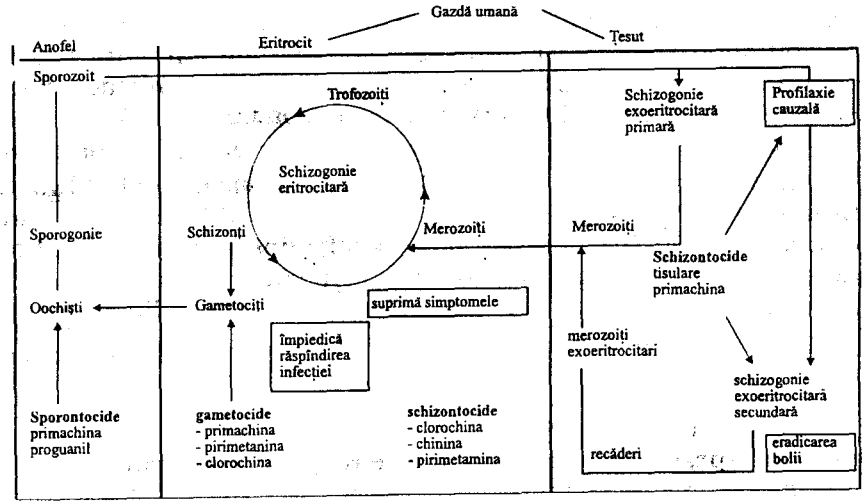


Fig. nr. 55. Mecanismul acțiunii compușilor asupra diferitelor părți ale ciclului de dezvoltare al *P. vivax* și *P. ovale* în țânțar și om.

Tabelul nr. 72. Principalele medicamente antimalarice

Nume	Proprietăți farmacokinetice	Activitate antimalarică	Reacții adverse minore	Reacții adverse majore
CHININA	Abs. orală bună Vol de distrib. scăzut Legare cresc. de prot. serice T1/2–16h	Schizontocid rapid Gametocid pe vivax, ovale, malariae Nu acț. pe stadiile hepatice	Gust amar Comun: cinconism prelungește interv. QT Rar: diaree, rash	Comun: hipoglicemie Rar: hipotensiune, orbire. surditate, aritmii. trombopenie, hemoliză, pareze neuromusculare
CLOROCHINA	Abs. orală bună Vol mare de distrib. T1/2 = 1–2 luni	Schizontocid rapid Gametocid pe vivax, ovale, malariae Nu acționează pe stadiile hepatice	Gust amar Comune: greață, prurit, hipotensiune posturală Rar: tulb. acomodare	Acute: hipotens., șoc, aritmii reacții neuropsihice Cronmice: retinopatie la doze cumul.>100g. cardiomiopatie
MEFLOCHINA	Abs. orală bună Metab. în ficat	Activ și pe plasmodium rezistente la Clorochină și Fansidar	Amețeli, greață, cefalee	Stări confuzionale, convulsii, psihoze, prel. cond. cardiacă
PIRIMETAMINA	Abs. orală bună T1/2 = 4 zile	Schizontocid lent Sporontocid (la anofel)	Bine tolerat	Anemie megaloblastică Pancitopenie, infiltrate pulm.
PROGUANIL	Abs. orală bună Forma activă: cycloguanil T1/2 = 16 ore	Schizontocid lent Sporontocid (la anofel) Folosește doar în profilaxie	Bine tolerat Rar: ulcerații orale	Anemie megaloblastică Pancitopenie, infiltrate pulm.
PROGUANIL	Abs. orală bună Forma activă: cycloguanil T1/2 = 16 h Hemoliză masivă la cei cu deficit sever de G6PD	Schizontocid lent Sporontocid (la anofel) Folosește doar în profilaxie	Bine tolerat Rar: ulcerații orale	Anemie megaloblastică Insuficiență renală
PRIMACHINA	Abs. orală bună T1/2 = 7h	Cură radicală; eradicarea formelor exoeritrocitare de vivax și ovale; gametocid pe falciparum; sporontocid.	Greață, vărsături, diaree, dureri abd., hemoliză, methmoglobinemie	Hemoliză masivă la cei cu deficit sever de G6PD

44.9. Tratament

În afara măsurilor patogenice, pe primul plan se situează terapia etiologică.

Principalele medicamente antimalarice sunt prezentate în **tabelul nr. 72** și **fig. nr. 55.**

Pentru *P. vivax* și *P. ovale* (de obicei sensibili la Clorochină, deși s-au semnalat sușe rezistente în: Oceania și America de Sud – Brazilia, Columbia, Guyana) se folosesc:

– **Clorochină fosfat** – 1 g (=600 mg bază) p.o. inițial, apoi 0,5 g după 6 ore, apoi 0,5 g zilnic x 2 zile (în total 2,5 g) sau 1 g inițial apoi 0,5 la 12, 24 și 36 de ore (în total 2,5 g), plus **Primachină fosfat** 26,3 mg (= 15 mg bază) p.o. = 1 tb./zi x 14 zile. Determină *hemoliză* intensă (anemie, methemoglobinemie, hemoglobinurie) la cei cu deficit de G6PD. Dacă pacientul este cunoscut cu deficit blând de G6PD, se poate folosi **Primachină** în eradicarea formelor hepatice de *P. vivax* și *ovale*, în doze de 45 mg bază într-o singură priză/săpt. x 6 săpt. La copii: **Clorochină** 10 mg bază/kg inițial, urmată de 5 mg/kg la 12,24 și 36 de ore plus **Primachină** 0,25 mg bază/kg/zi x 14 zile.

Clorochina se poate administra la gravide. Primachina nu se administrează la gravide și la nou-născuți.

În cazul *P. vivax* **rezistent** la Clorochină se pot încerca:

– **Halofantrină** – 8 mg/kg inițial și la 6 și 12 la ore, p.o., se repetă după 7 zile; este scoasă din uz;

– **Primachină** – 30 mg bază 2 tb./zi x 28 de zile.

Pentru *P. falciparum* și *P. malariae* – în zonă aflată în grupa I de clorochino-rezistență (= fără rezistență);

– Clorochină – același regim ca mai sus.

Pentru *P. falciparum* **rezistent** la Clorochină (zonă din grupa II sau III):

• **Regimuri p.o.**

– ***Chinină sulfat*** **(Q)** capsule 300 mg (=250 mg bază), se administrează 600 mg/ x/zi, 7 zile, plus **Doxicilină** 100 mg x 2/zi, 7 zile. La **gravide** se înlocuiește Doxiciclina cu **Clindamicina** 900 mg x 3/zi, 5 zile.

Alternative:

– ***Meflochină*** tb. 250 mg; prima doză: 15 mg/kg, apoi a doua doză: 10 mg/kg după 8–24 ore de la prima doză sau o doză unică de 1250 mg.

– ***Halofantrină*** 8 mg/kg/priză, în trei prize la interval de 6 ore; se repetă după o săptămână.

– ***Artemether*** *(derivat Artemisina)*, caps. 40 mg, adm: 4mg/kg/zi x 3 zile +/–Meflochină.

Reacții adverse:

– Chinină: cinconism (greață, tinitus, surditate);

– Meflochină: greață, vărsături, slăbiciune, tulburări de conștiență, coșmaruri, chiar tulburări neuropsihice la 0,5–1%;

– Halofantrină: creșterea conducerii A–V, modificarea repolarizării ventriculare; nu se folosește la cei cu interval QT prelungit;

– Artemether: dureri abdominale, diaree, bloc A–V gradul I.

La gravide: Chinină. Nu se folosește Meflochină în primul trimestru. Nu există date despre Halofantrină, Artemether. Nu se folosește Doxiciclină.

La copii: Chinină 25 mg/kg/zi (max. 2g/zi) divizată în 3 prize/zi + o singură doză de Fansidar (pirimetamină + sulfadoxină) în ultima zi a trat. cu chinină. Doze Fansidar: copil <1 an – 1/4 tabletă; copil 1–3 ani 1/2 tb.; copil 4–8 ani – 1 tb.; 9–14 ani – 2 tb.; >14 ani – 3 tb. într-o singură priză.

• **Regimuri injectabile** – indicate și în formele grave:

– **Chinidină** gluconat 10 mg bază/kg i.v. într-o oră, 0,02 mg/kg/min. x 72 de ore, sub monitorizare ECG sau 15 mg/kg i.v. în 4 ore, apoi 7,5 mg/kg în perfuzii care durează 4 ore, la interval de 8 ore.

– **Chinină** dihidroclorid 600 mg/doză la adult, în minim 500 ml, glucoză 10%, PEV lentă – 4 ore, se repetă la 8 ore, timp de 3–10 zile, sub o atentă monitorizare a bolnavului. După câteva zile, dacă starea pacientului o permite, se trece la administrarea orală; în total minim 7 zile PEV + p.o. Într-un tratament eficace monitorizarea parazitemiei arată o scădere la cel puțin 75% după 48 de ore.

– **Artemether** – 4 mg/kg i.m., apoi 2 mg/kg i.m. la 8 ore, 4 zile. La copii 3,2 mg/kg i.m., apoi 1,6 mg/kg/zi, 4 zile.

În ultima zi a tratamentului cu Chinidină sau Chinină se administrează **Fansidar**, 3 tablete la adult, în priză unică.

Reacții adverse:

– injectarea *in bolus* poate cauza hipotensiune letală;

– principala reacție adversă este hipoglicemia prin hiperinsulinism, mai ales la gravidă;

– trebuie scăzut ritmul de administrare a Chinidinei dacă intervalul QT se alungește cu mai mult de 25% față de valoarea inițială.

După H.M. Gilles (1991) tratamentul și îngrijirile acordate unui bolnav cu malarie gravă sau complicată aflat sub supraveghere trebuie să se supună unui algoritm foarte precis:

– dacă nu se poate obține o confirmare parazitologică imediată se execută un frotiu și se începe imediat un tratament specific în concordanță cu simptomatologia pacientului;

– tratamentul etiologic se va administra pe cale parenterală și va fi înlocuit cu cel oral atunci când va fi posibil;

– dozele administrate se vor calcula în mg/kg corp; atunci când este posibil se impune cântărirea bolnavului, mai ales a copiilor;

– a nu se confunda sarea cu substanța bază. În principiu, posologia chininei se exprima în cantitate de sare (10 mg sare = 8,3 mg bază).

În schimb, clorochina, qinidina și mefloquinul se exprimă în bază;

– îngrijirile, supravegherea și tratamentul simptomatic au o importanță capitală în evoluția bolnavului cu forma gravă de malarie;

– dacă spitalul are serviciu de terapie intensivă, bolnavul va fi transferat aici;

– la administrarea i.v. a lichidelor va fi urmărit cu atenție echilibrul hidric pentru a preveni supraîncărcarea sau, după caz, insuficienta hidratare;

– se impune controlul glicemiei înainte de începerea tratamentului pentru a identifica pacienții hipoglicemici și corectarea acesteia cu soluție glucozată;

– pacientul aflat în comă va beneficia de îngrijiri atente prin care se asigură degajarea căilor respiratorii superioare, poziția în decubit lateral, evitându-se pneumonia de aspirație, eventual în caz de anurie se retrage sonda *urinară a demeure*, inutilă în aceste momente, și poarta de intrare pentru germeni de spital multirezistenți;

– se vor exclude și alte cauze curabile de comă, fiind necesară puncția lombară, și se asigură un tratament „de acoperire";

– se execută cu regularitate un control clinic și parazitologic al eficienței tratamentului;

– se identifică în timp util și se tratează complicațiile infecțioase sau infecțiile asociate;

– se supraveghează constant debitul urinar și apariția urinilor negre;

– se supraveghează obligator și la intervale regulate:

– temperatura centrală;

– ritmul respirator;

– tensiunea arterială,

– starea de conștiență și alte funcții vitale;

– la o temperatură superioară de 39°C, se impune administrarea de urgență de antitermice, aplicarea de comprese reci, asigurarea unei bune ventilații;

– se recoltează hemoculturi în eventualitatea apariției stării de șoc;

– se verifică permanent unii parametri biologici;

– hemoleucograma (Ht.);

– glicemia;

– ureea și/sau creatinina;

– ionograma;

– pe cât posibil, încă de la admiterea bolnavului se recomandă efectuarea unui fund de ochi pentru depistarea hemoragiilor retiniene, semn de mare importanță diagnostică și prognostică.

44.10. Profilaxia malariei

Se adresează în primul rând speciei care omoară: *P. falciparum*. Pentru realizarea ei se iau în calcul doi parametri:

– durata și permanența expunerii la risc;

– grupa de rezistență la tratament, din care face parte zona geografică respectivă.

Vor fi mijloace și strategii de luptă diferite în profilaxia colectivă la populația autohtonă sau la cei ce rămân un timp limitat aici (turiști, trupe etc).

44.10.1. Mijloace de luptă

A. Subiectul uman receptiv

– poate fi protecție:

• activă prin:

– chimioprofilaxie;

– vaccinare;

• pasivă, prin lupta împotriva transmiterii: plase, insectifuge, alte mijloace.

Chimiprofilaxia

Clasele de medicamente antimalarice:

1. *Derivați de 4-amino-chinoleine:*
   – chinina, clorochina (Nivaquine, Aralen);
2. *Aril-metanoli:*
   – meflochina (Lariam, Eloquin);
   – halofantrina (Halfan);
3. *Derivați de acridină:*
   – mepacrina (Atebrin, Quinacrin);
4. *Derivați de 8-amino-chinoleine:*
   – primachina (Plasmochin);
5. *Biguanide:*
   – proguanil (Paludrine);
   – pirimetamina (Daraprim);
6. *Sulfamide și sulfone:*
   – sulfadoxina (Fanasil);
   – dapsona;

Se folosesc asociate (în același comprimat) cu alte antimalarice:

• sulfadoxină + pirimetamină = Fansidar;

• sulfadoxină + pirimetamină + meflochină = Fansimef;

• sulfametoxipirazină + pirimetamină = Antemal;

• dapsonă + pirimetamină = Maloprim;

7. *Antibiotice:*
   – tetracicline (Doxiciclină);
   – Clindamicină;
   – fluorochinolone;
8. *Artemisina* – derivat din planta *Artemisia annua*, activ pe *P. falciparum* rezistent la clorochina.

În profilaxie se folosesc:

a) *Schizontocide cu acțiune directă:*

– Chinina – primul medicament folosit în profilaxie, actualmente rezervat terapiei formelor grave, rezistente la alte produse, urgențelor;

– Clorochina – în profilaxie: 5 mg/kg/săpt. –tb. Clorochină fosfat de 500 mg (=300 mg bază, 1 tb./săpt); la copii: 8,3 mg fosfat (=5 mg bază)/kg/săpt., max. 1 tb/săpt; poate fi folosită la gravide precum și în așa-zisul tratament preventiv al acceselor febrile: 25 mg/kg în 3 zile;

b) *Antifolați* – Sulfadoxin (500 mg) + Pirimetamina (25 mg) = Fansidar; efectele secundare (fotosensibilitate, alergodermii) îl contraindică actualmente în profilaxie;

c) *Biguanidele* – Proguanil 200 mg/zi, la care se poate asocia Clorochină 300 mg/săpt;

d) *Arilmetanoli* – Meflochina 5 mg/kg/săpt. (o tabletă de 250 mg/săpt.); se începe cu 2 săptămâni înaintea pătrunderii în zona impaludată, se continuă săptămânal pe toată perioada șederii și încă 4 săptămâni după aceea. La copii: 15–19 kg – 1/4 tb./săpt; 20–30 kg – 1/2 tb./săpt; 31–45 kg – 3/4 tb./săpt; >45 kg – 1 tb./săpt.

Halofantrina 25 mg/kg, în 12 ore (3 prize – câte 2 tb. la 6 ore) – s-a renunțat la folosirea sa în profilaxie, doar pentru tratament.

e) *Tetracicline* – Doxiciclina 100 mg/zi (mai ales pentru Asia de SE); se începe administrarea cu 2 săptămâni înaintea călătoriei în zona impaludată, apoi zilnic în timpul șederii în zonă și încă 4 săpt. după aceea. La copii – doar peste 8 ani – 2 mg/kg/zi.

Profilaxia activă prin vaccinare

Pentru ca un vaccin să fie eficient, trebuie să fie multivalent, permițând obținerea unui răspuns celular și umoral eficient și întreruperea transmiterii vectoriale. Din păcate, modelul plasmodial ilustrează complexitatea răspunsului imun dirijat împotriva parazitului în multiple stadii evolutive. *Se iau în considerare patru modalități potențiale de atac:*

– blocarea pătrunderii parazitului în hematie sau hepatocit – prin inducerea de Ac antireceptor, antisporozit sau antimerozit;

– blocarea dezvoltării intraeritrocitare sau intrahepatocitare – prin ac sau citokine;

– blocarea aderenței hematiei parazitate la celulele endoteliale;

– blocarea la țânțar a fecundării oului, întreruperea reproducerii sexuate a parazitului – Ac anti-stomac de țânțar.

În vederea îndeplinirii acestor scopuri dispunem de patru ținte:

– sporozoitul;

– merozoitul;

– gametocitul;

– stadiile hepatice;

La om au fost testate două tipuri de vaccin:

• **vaccinul antisporozoit și împotriva formelor hepatice** – care utilizează Ag de suprafață ale sporozitului (proteina circumsporoidală de *P. falciparum*). În ciuda bunelor rezultate de laborator, preparatele au o slabă imunogenitate la om. Nu protejează împotriva malariei posttransfuzionale (stadiu eritrocitar), dar întrerupe ciclul natural al transmiterii malariei (omul nu este infectant pentru țânțar);

• **vaccinul față de stadiul intraeritrocitar asexuat** – are capacitatea de a induce o imunitate de protecție la maimuță. Aceste cercetări au permis producerea unei peptide sintetice – Spf 66 (Patarroyo), care pare să asigure o foarte bună protecție la copii (77%) și la adulții peste 45 de ani (67%). Protecția este mediocră la grupa de vârstă de 5–45 ani (21–25%). Nu produce o imunitate sterilă, ci doar forme clinice mult mai ușoare (similară premunității). Omul rămâne infectant pentru țânțar.

Se discută folosirea unui vaccin care să inducă formarea de Ac la om, care să împiedice fertilizarea macrogametului, deci transmiterea la țânțar.

Profilaxia pasivă

Plasele

– modalitate eficientă și ieftină care să împiedice contactul om-vector;

– se preferă cele impregnate cu insecticide piretroide, împiedică înțepăturile prin plasă; nu sunt toxice, asigură 6 luni de protecție (nespălate).

***Insectifugele* (repelenții)**

– se aplică pe pielea descoperită, mai puțin mucoasele;

– aplicarea se face seara și se reînnoiește la 2–6 ore, în funcție de activitate și sudorație;

– se utilizează actual:

• DEET (dietil-metil-benzamida) – protecție 4 ore; concentrația optimă (c.o.) 30–50%; risc: dermite de contact, encefalopatii la copii;

• Etil-hexandiol – prot. 2 h; c.o. = 30–50%; risc: iritații ochi și mucoase;

• Permetrina – folosit pentru impregnare plase + îmbrăcăminte; prot – 6 săpt. pulv. și 6 luni îmbibare;

• DMP (dimetilftalat) – prot. 2 ore; c.o. 40%; aceleași riscuri.

Alte mijloace

– plase antițânțari la ferestre;

– sprayuri insecticide sau difuzori electrici de insecticide pentru noapte;

– aer condiționat cu temperatură mai mică de 22°C, sau patul situat sub curentul de aer;

– vestimentație: cămașă + pantaloni lungi.

B. Factorul entomologic

Nu va fi realizată combaterea fără un studiu entomologic complet asupra bioecologiei vectorului și asupra sensibilității lui la diferite mijloace de luptă.

Acțiunea antilarvară:

• *lupta ecologică* – prin modificarea ecosistemului:

– asanarea colecțiilor de apă – a asigurat succesul în SUA și în Europa de vest;

– urbanizarea controlată;

• *lupta biologică:*

– specii de pești care se hrănesc cu larve (ineficienți în colecții temporare de apă);

– toxina H4, produsă de *Bacillus thuringiensis* (Bactimox) – foarte eficientă pe larve, dar bacilul nu se reciclează, trebuie reînsămânțat permanent;

• *insecticidele:*

– cele mai eficiente, dar cu probleme de remanență și toxicitate pe vegetație și faună;

– se utilizează organofosforice: în ape uzate = DURSBAN; în apa potabilă = ABATE (Temephos); se folosesc și produse petroliere care formează o peliculă la suprafața apei, împiedicând respirația larvelor.

Acțiunea anti-anofel adult:

Se folosesc insecticide, la care apare în timp rezistență, prin:

– mutații genetice;

– toleranță fiziologică;

– modificări de comportament, care-i fac mai puțin vulnerabili la pulverizări.

Grupe de insecticide:

– organoclorurate – DDT (importanță istorică);

– organofosforice – Dursban + Pyridur; Malathion 3% în doze de 2 g/mp;

– carbamați – Baygon 2 g/mp;

– piretroide – pentru pulverizări la domiciliu;

44.10.2. Strategia de luptă

A. În zonele impaludate

Se aplică populațiilor autohtone și celor stabiliți de cel puțin doi ani. De-a lungul timpului s-au impus atitudini diferite:

– în 1950, OMS a declanșat eradicarea paludismului prin luptă antivectorială, folosind în principal DDT, care, cu foarte rare excepții (vezi România), a fost un eșec;

– în 1969, OMS declanșează profilaxia în masă, utilizând Clorochina; rezultatul a fost un eșec, din cauza apariției sușelor rezistente + probleme de cost, scăderea premunității, fezabilitate redusă în teritoriu;

– din 1983 s-a impus strategia chimioprofilaxiei de letalitate, ca tratament prezumtiv al acceselor febrile prin tratament antimalaric în doză curativă. Avantajele acestei strategii:

– ușor acceptată de populație;

– permite instalarea premunității, cu prețul câtorva accese la copil și nou-venit;

– scade presiunea selectivă impusă de profilaxia de masă;

– chimioprofilaxia rămâne o soluție la gravide și la copiii sub 2 ani;

– la cele de mai sus se adaugă lupta antivectorială (scumpă, ineficientă la tropice și ecuator, apare rezistență, se aplică doar limitat – pe perioada unor epidemii sau în regiuni unde este eficientă – oaze, insule) și protecția descrisă mai sus.

B. Protecția călătorilor

Protecția pasivă este esențială.

– Chimioprofilaxia se face în funcție de zona geografică, în țări din grupa:

I = Clorochină 5–10 mg/kg/săpt. (+4 săpt. la ieșire);

II = Clorochină 300 mg/săpt + Proguanil 200 mg/zi;

III = Meflochină 250 mg/săpt +4 săpt. la ieșire);

• Doxicilina 100 mg/zi în Asia de SE.

C. Profilaxia malariei posttransfuzionale

– interdicția la donare a persoanelor sosite la mai puțin de 3 luni din zonele impaludate;

– dincolo de 3 luni se impune efectuarea unei serologii la toți cei care s-au întors dintr-o zonă endemică în ultimii 3 ani. Cei pozitivi sunt excluși de la donare.